



Promoční fáze karcinogeneze

Negenotoxické mechanismy
Buněčné komunikace a interakce
Stimulační a inhibiční signály
Rovnováha proliferace, diferenciace a apoptózy
Hormonální karcinogeneze

Karcinogeneze znamená víc než jen mutagenezi!!!

Kromě genových a chromozomálních mutací zahrnuje i epigenetické a negenotoxické změny.

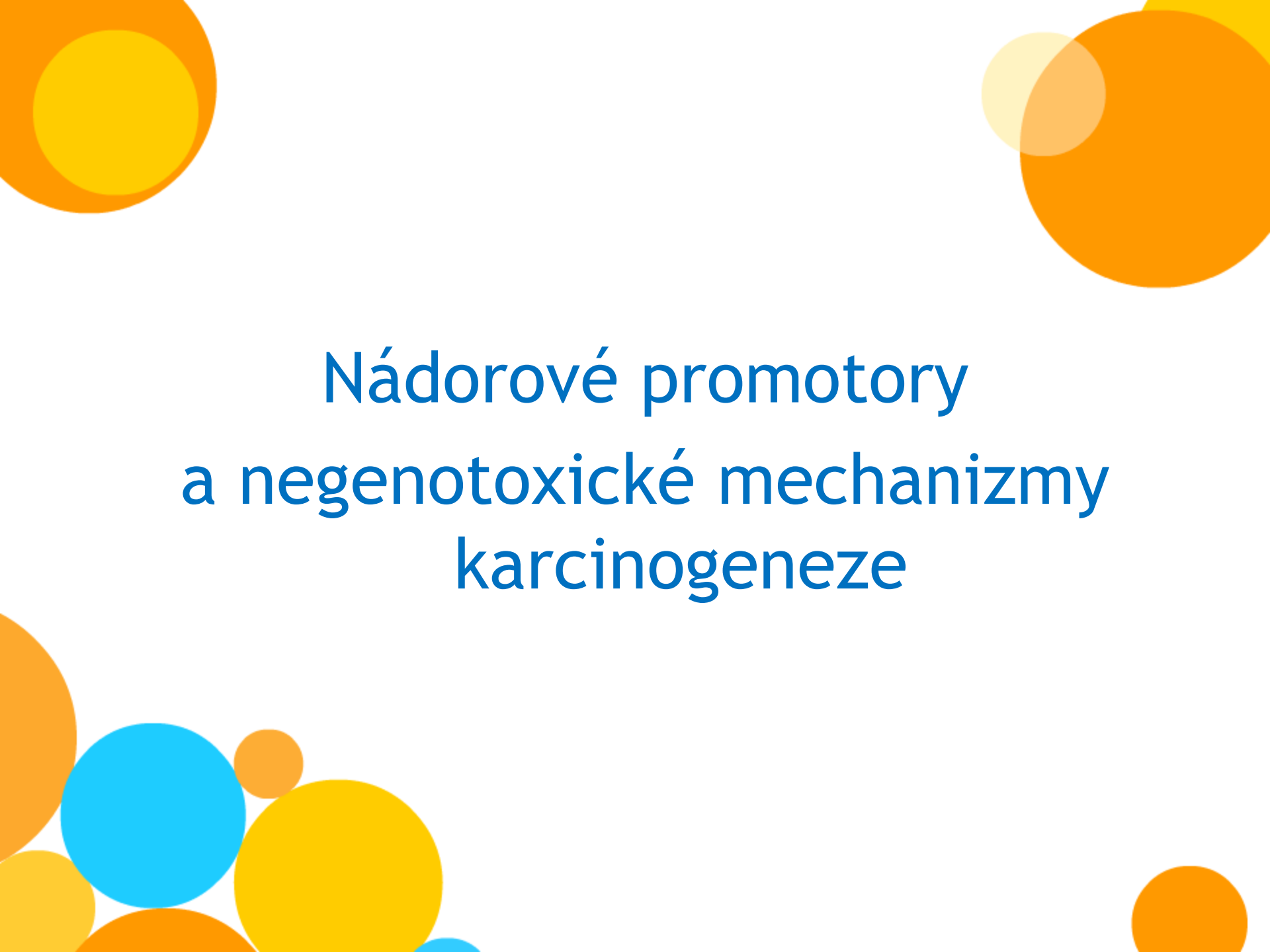
Tyto děje způsobují změny v expresi genetické informace na transkripční, translační nebo postranslační úrovni

Geny jsou zapínány a vypínány

- během vývoje
- během buněčného cyklu, když buňka proliferuje
- když buňka diferencuje
- když je diferencovaná buňka stimulována k adaptivní odpovědi

Iniciovaná kmenová buňka je omezena v dalším růstu okolními normálními buňkami.

Po expozici nádorovým promotorem nebo promočními podmínkami (buněčná smrt nebo odstranění buněk) suprimující účinek okolních buněk prostřednictvím kontaktní inhibice mizí.



Nádorové promotory a neigenotoxické mechanismy karcinogeneze

Účinky nádorových promotorů

Všechny formy rakoviny tedy vznikají jako směs dědičných změn v buněčném genomu vyskytujících se ve vývoji nádorových buněk a epigenetických či negenetických změn ve stadiu nádorové promoce a progresu.

Hlavní účinek **nádorových promotorů** je specifická **expanze iniciované buněčné populace** v zasažené tkáni. Fáze je zpočátku reversibilní, později ireversibilní.

Promotory se neváží kovalentně na DNA a nejsou mutagenní, působí na iniciovanou buňku a způsobují důležité negenetické - **epigenetické změny** (změny v expresi genů).

Mohou však též působit jinak na genetický materiál: způsobovat amplifikaci genů, synergicky působit s viry a zvyšovat transformaci. Tyto změny asi odpovídají za ireversibilní část promoce.

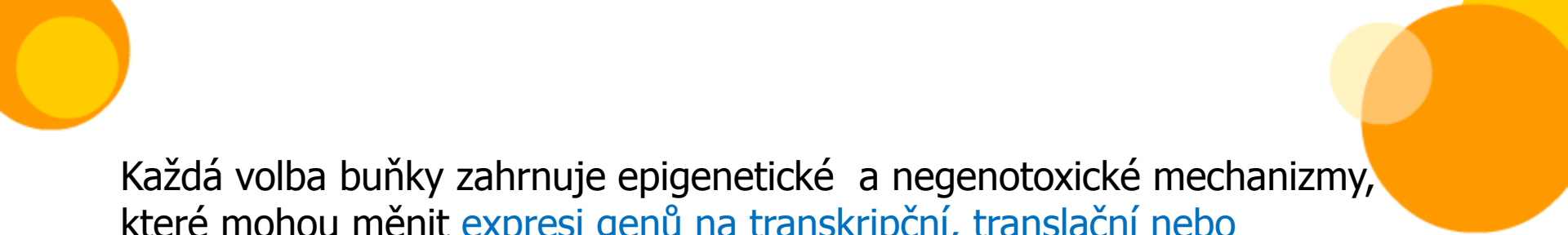
Progresory jsou karcinogeny, nádorové promotory nebo hormony, které působí na nádorové buňky a přeměňují je na maligní. Mohou působit **negenetické a genetické změny** v nádorových buňkách.



Faktory, které fungují jako **nádorové promotory** působí jako **mitogeny a inhibitory programované buněčné smrti**.

Hormony, růstové faktory, cytokiny mohou fungovat jako **přirozené nebo endogenní nádorové promotory**.

Chemikálie mohou indukovat v buňkách různé **transdukční signály**, které vedou k **blokádě kontaktní inhibice** prostřednictvím **inhibice GJIC**.




Každá volba buňky zahrnuje epigenetické a negenotoxické mechanismy, které mohou měnit **expresi genů na transkripční, translační nebo postranslační úrovni.**

Modulace mimobuněčné komunikace buď genetickou nerovnováhou růstových faktorů, hormonů, neurotransmiterů nebo látkami z vnějšího prostředí (dieta, chem. látky) může spustit signální vnitrobuněčnou transdukci. Tyto signály pak modulují expresi genů a modulují též GJIC (gap junctional intercellular communication).

V mnohobuněčném organismu zahrnuje **homeostatická kontrola regulaci buněčné proliferace, diferenciaci, programované smrti a adaptivní odpovědi diferencovaných buněk.**

Když se oplodněné vajíčko vyvíjí v embryo, fetus a dospělý organismus, totipotentní buňky jsou směřovány do pluripotentních kmenových buněk, které proliferují, tvoří progenitorové buňky a pak diferencují, adaptivně reagují a hynou apoptózou. **Geny jsou selektivně transkribovány nebo reprimovány během diferenciaci, buněčného cyklu, zástavy buněčného cyklu i během programované buněčné smrti. Vše jsou to děje řízené epigeneticky.**



Hlavní mechanismy charakterizující negenotoxickou karcinogenezi

- ovlivnění mechanismů signálové transdukce
- ovlivnění exprese onkogenů, nádorově supresorových genů a genů buněčného cyklu
- aktivace specifických receptorů
- produkce reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)
- změny v metylaci DNA nebo v acetylaci histonů
- změny „gap junctional intercellular communication (GJIC)“, tj. mezibuněčná komunikace zprostředkovaná mezerovitými spojeními (gap junction)
- změny buněčného cyklu
- změny proliferace (regenerativní nebo mitogenní)
- změny v apoptóze
- změny v rovnováze vyúsťující ve změnu obratu buněk ve tkáni



Mezibuněčné interakce

Mezibuněčné interakce zahrnují

- ▶ uvolnění růst modulujících faktorů (hormonů, růstových faktorů, inhibitorů, cytokinů, eikosanoidů apod.) do krve (endokrinní regulace) nebo mezibuněčného prostoru - **tkáňové mediátory** (parakrinní regulace)
- ▶ odpovědi buněk na složky buněčných membrán sousedních buněk a na složky extracelulární matrix - **kadheriny, integriny** - důležité z hlediska metastatického procesu
- ▶ **přímý přenos signálů** (malé molekuly asi 1 kDa) mezi buňkami prostřednictvím membránových spojení, tzv. **gap junction GJIC - gap junctional intercellular communication** (homologní nebo heterologní) vytváření **konexonů z proteinů konexinů**

Poruchy GJIC mohou vést k deregulaci růstu a k neoplasii -
negenotoxické mechanismy karcinogeneze

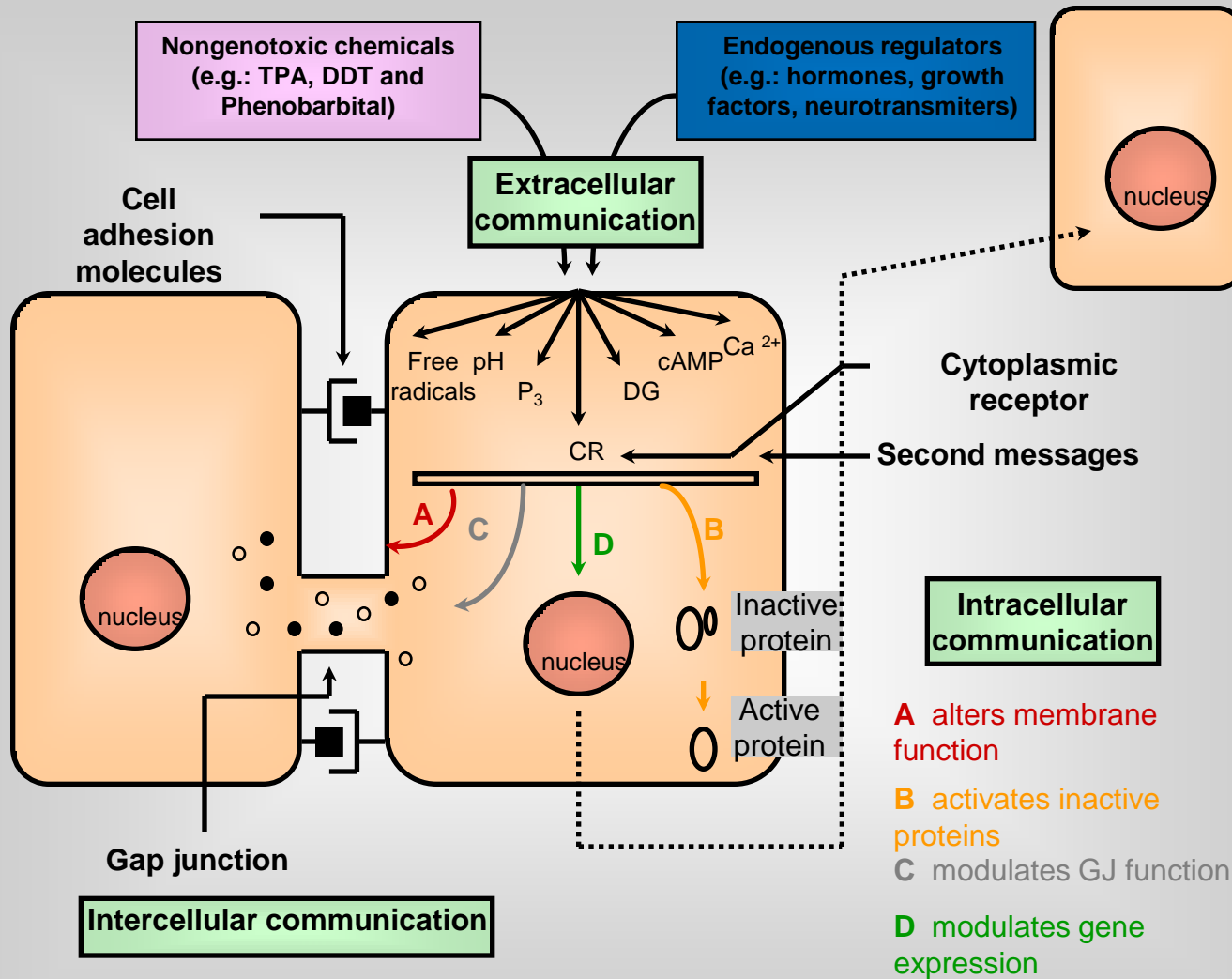
PŘENOS SIGNÁLŮ

Chování buněk a rovnováha v buněčných populacích jsou regulovány komplexním integrovaným komunikačním systémem, který zahrnuje signály mimobuněčné, mezibuněčné a vnitrobuněčné.

Živočišné buňky obsahují systém proteinů, který jim umožňuje reagovat na signály jiných buněk.

Zahrnuje receptorové proteiny na buněčném povrchu nebo uvnitř buněk (v cytoplasmě nebo v jádře), proteinové kinázy, fosfatázy, proteiny vážící se na GTP a řadu dalších vnitrobuněčných proteinů, se kterými tyto signály interagují.

Tři hlavní způsoby mezibuněčné komunikace



According to: J.E.Trosko: Environmental Health Perspectives; 106: 331 - 339, 1998

Formy mezibuněčných signálů

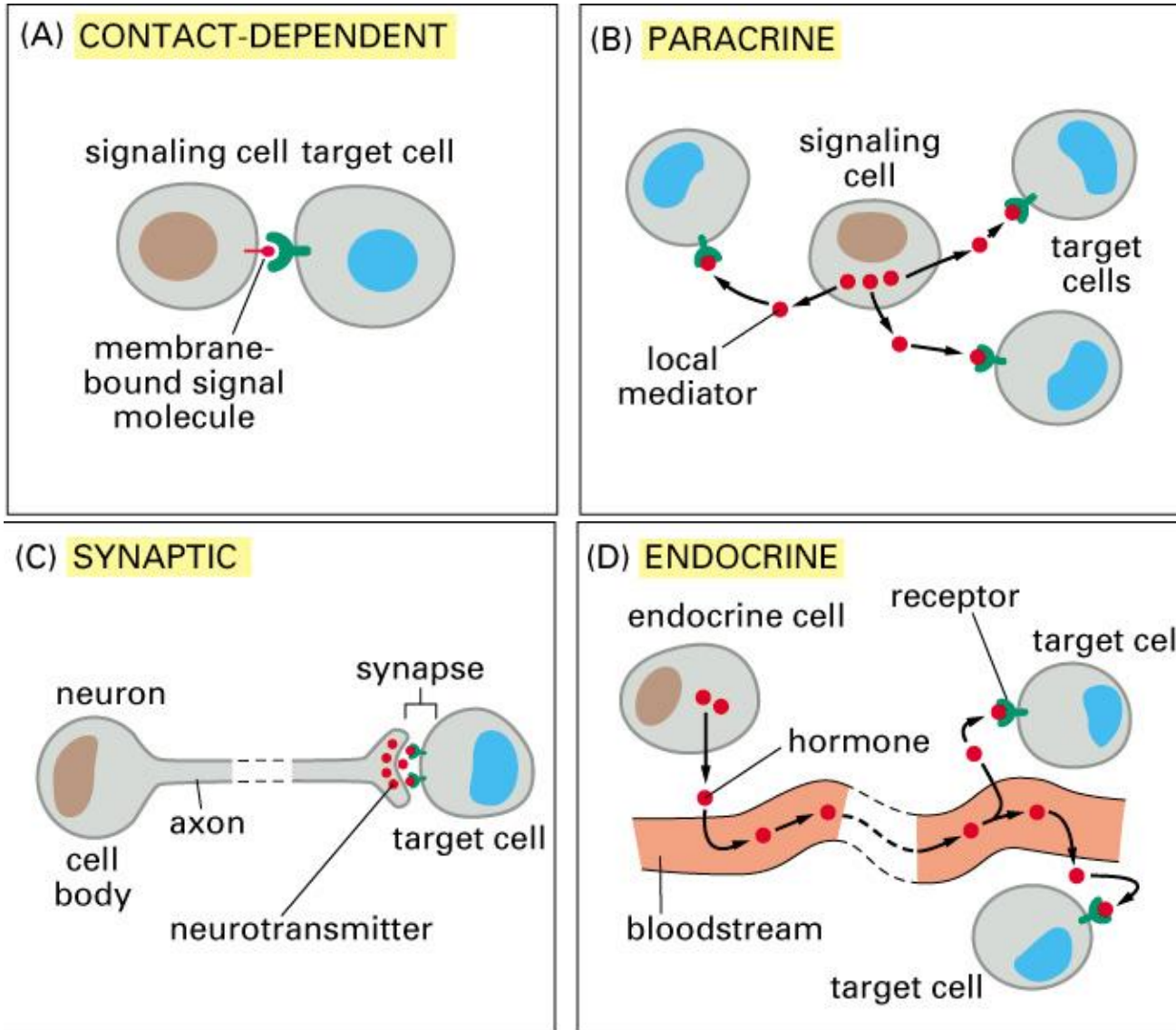


Figure 15–4 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Vazba mimobuněčných signálních molekul na povrchové nebo vnitrobuněčné receptory

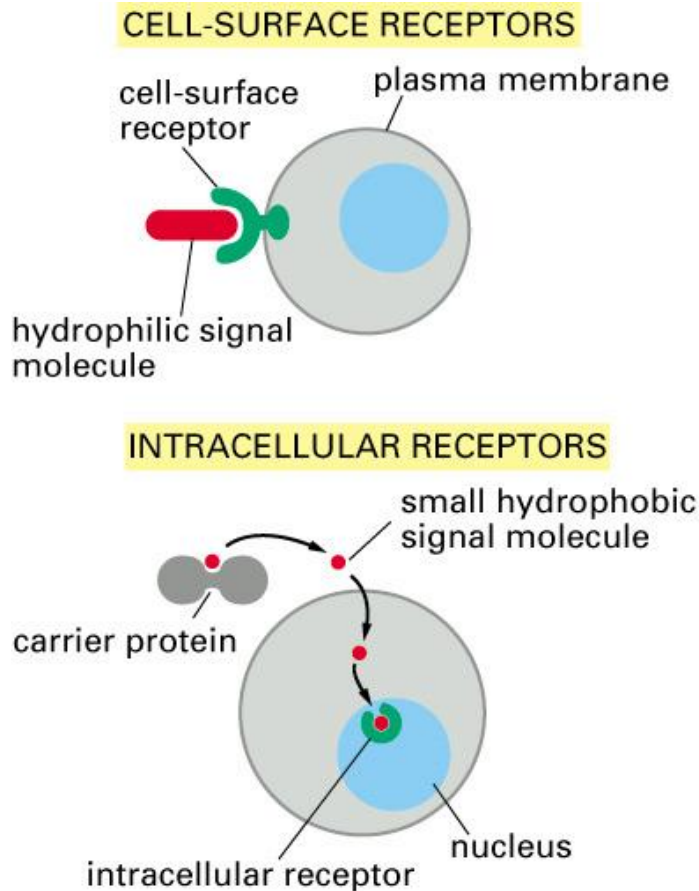


Figure 15–3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Zjednodušené schéma vnitrobuněčné signální dráhy aktivované mimobuněčnou signální molekulou

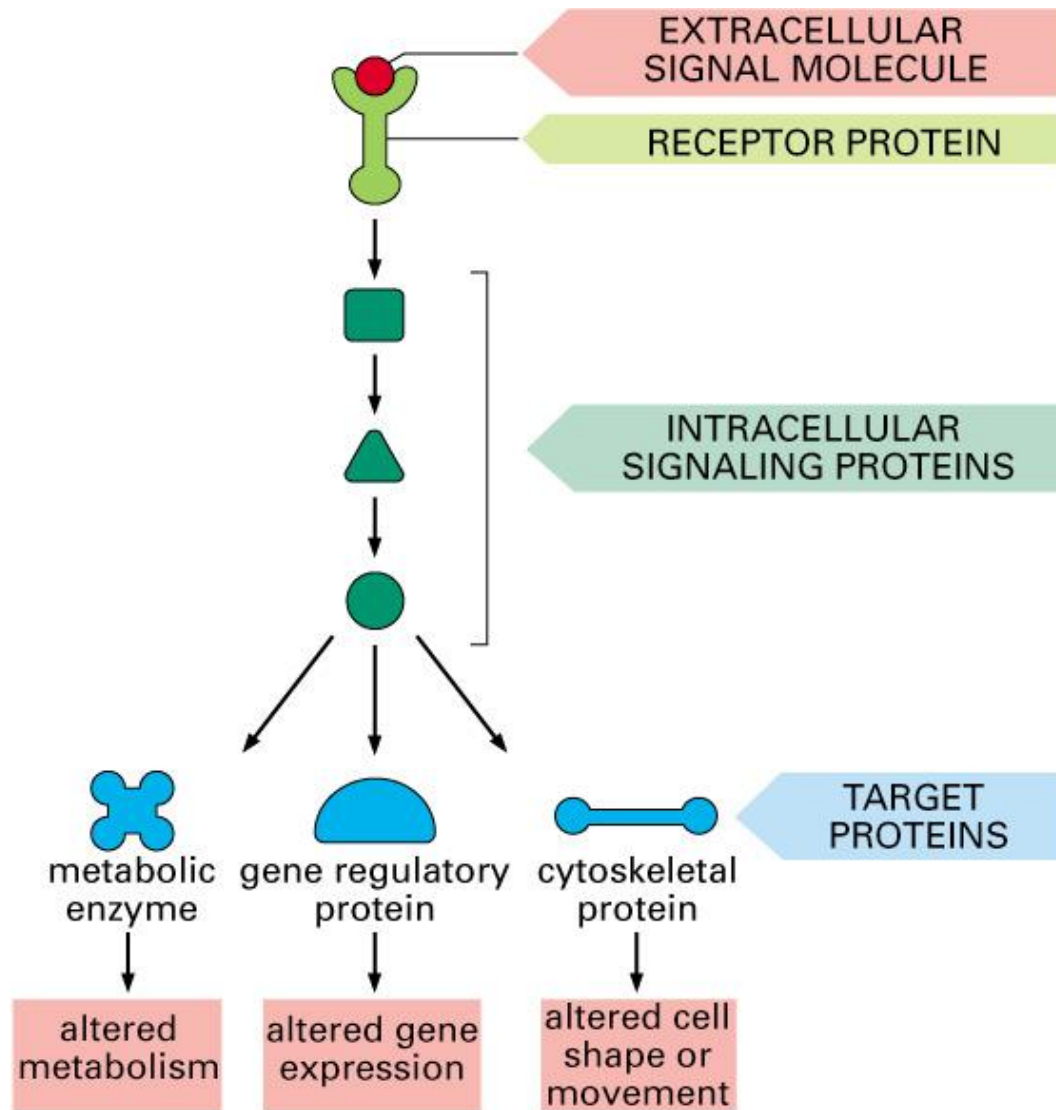







Figure 15–1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

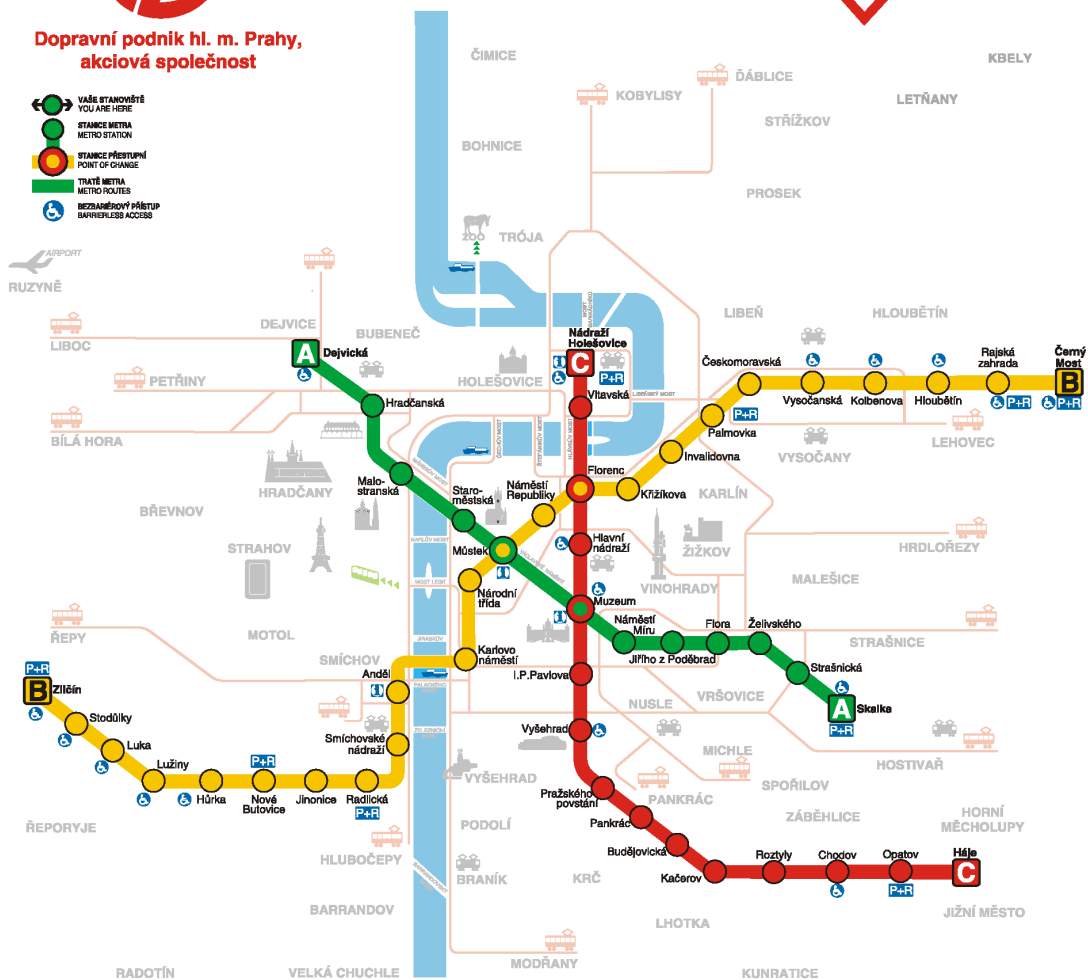
Analogie signálních drah v buňkách (zjednodušené schéma)



Orientační plán

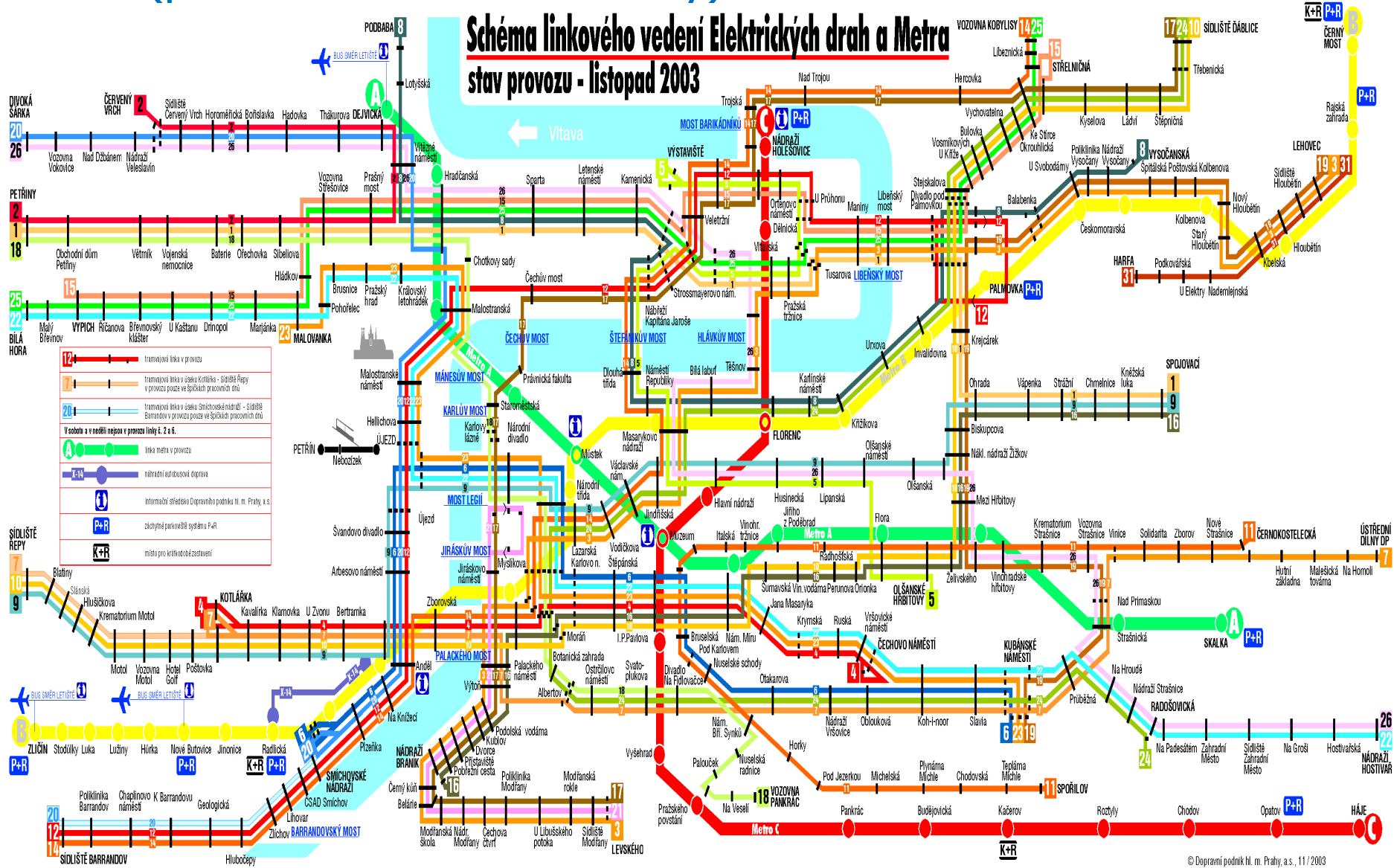
Dopravní podnik hl. m. Prahy,
akciová společnost

-  VAŠE STANOVĚNÍ
YOU ARE HERE
-  STANICE METRA
METRO STATION
-  STANICE PŘESTUPNÍ
POINT OF CHANGE
-  TRATĚ METRA
METRO ROUTES
-  BEZBARIÉROVÝ PŘÍSTUP
BARRIERLESS ACCESS



Analogie signálních drah v buňkách (paralelní a křížící se dráhy)

Schéma linkového vedení Elektrických drah a Metra stav provozu - listopad 2003



Závislost živočišné buňky na mnohonásobných mimobuněčných signálech

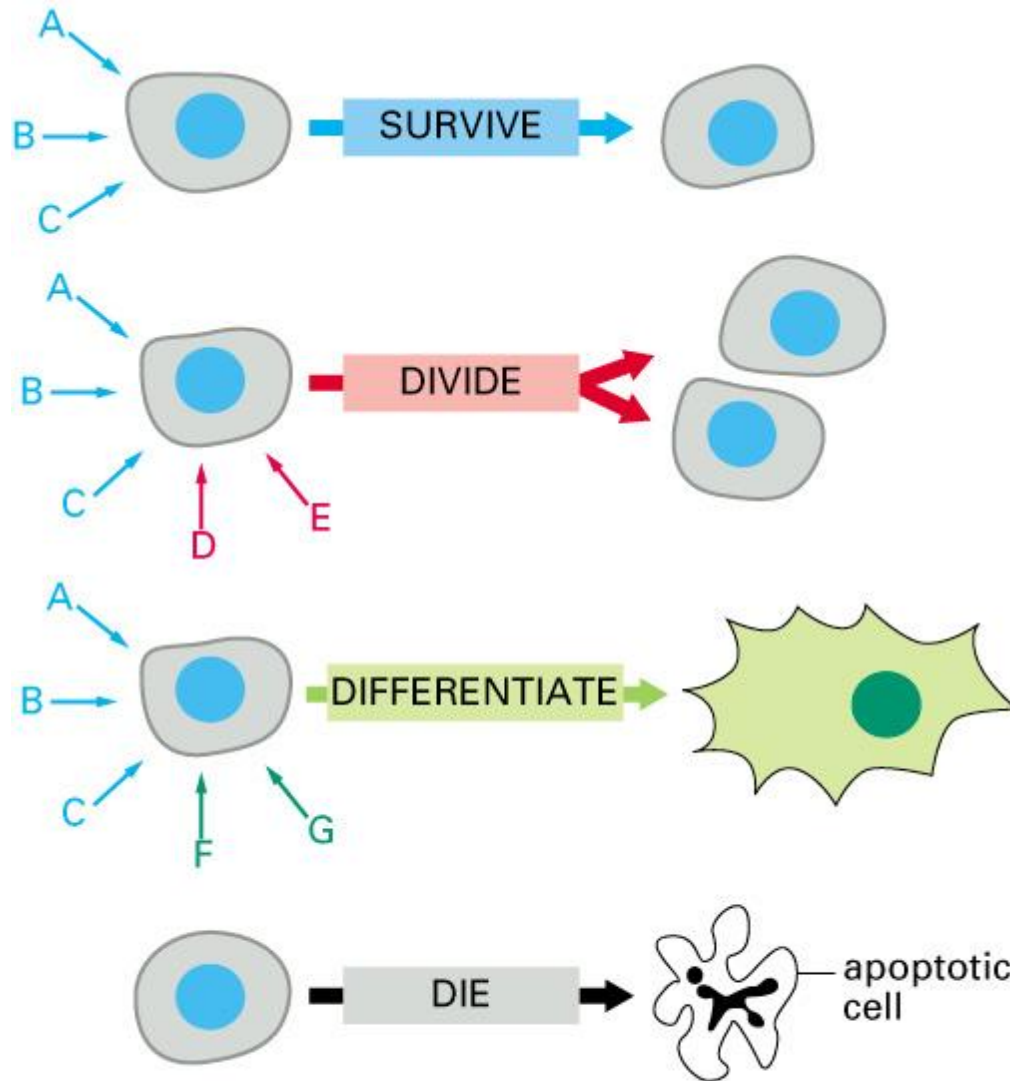
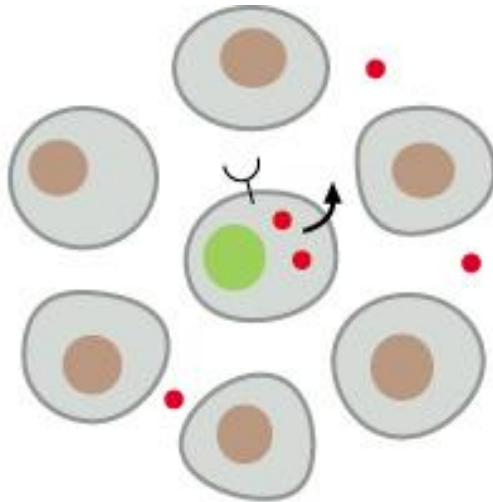
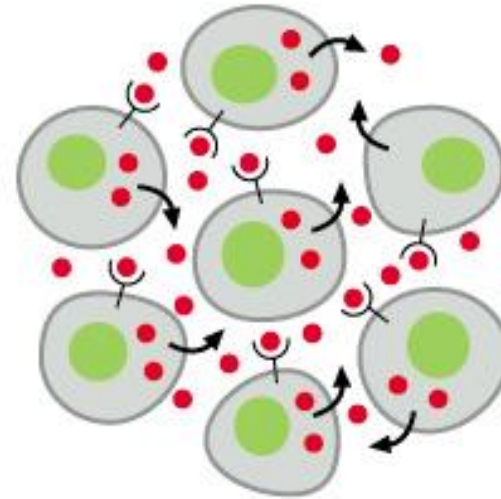


Figure 15-8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Autokrinní signál

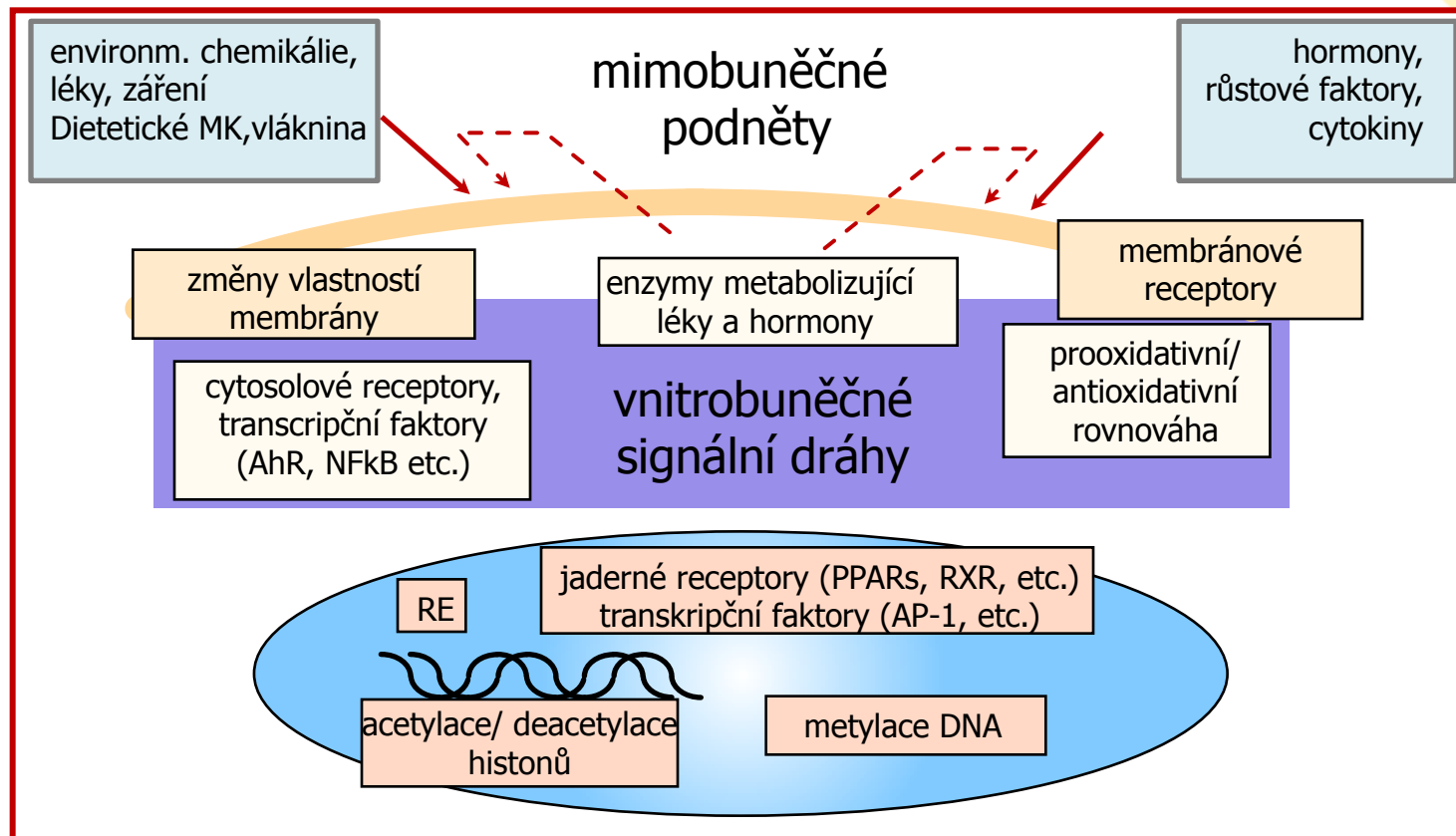


A SINGLE SIGNALING CELL
RECEIVES A WEAK AUTOCRINE
SIGNAL



IN A GROUP OF IDENTICAL SIGNALING
CELLS, EACH CELL RECEIVES A STRONG
AUTOCRINE SIGNAL

Figure 15–6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Změny v expresi genů
na transkripční, translační i posttranslační úrovni

**Hlavní epigenetické (negenotoxické)
mechanismy zahrnuté v karcinogenezi**



Význam GJIC

„gap junctional intercellular
communication“

Význam GJIC

- udržování homeostázy ve tkáních
- šíření signálů regulujících proliferaci a diferenciaci mezi buňkami

Faktory inhibující GJIC - umožňují klonální expanzi preneoplastických buněk

- růstové faktory (EGF)
- negenotoxické karcinogeny, nádorové promotory
- onkogeny - exprese některých onkogenů koreluje s redukcí GJIC

Faktory stimuluující GJIC

- růstově inhibiční látky
- látky působící protinádorově - retinoidy, karotenoidy, dexamethasone

Výzkum genů pro konexiny - fungují jako nádorově supresorové geny - uplatnění v terapii

GJIC by mohla být integrujícím faktorem, který propojuje všechny teorie karcinogeneze dohromady.

Má zásadní roli při udržování tkáňové homeostázy a existuje řada důkazů na podporu její zásadní úlohy v tomto procesu:

- pro většinu nádorových buněk je charakteristická dysfunkce homo- nebo heterologní komunikace
- většina nádorových promotorů inhibuje (reverzibilně) GJIC
- růstové faktory a hormony mající nádorově promoční účinky inhibují GJIC
- onkogeny jako jsou ras, raf, src mohou snižovat GJIC
- nádorově supresorové geny zvyšují GJIC
- transfekce nádorových buněk konexinovými geny obnovuje GJIC a růstovou regulaci těchto buněk
- "antisense" geny pro konexiny mohou snižovat GJIC
- protinádorové a chemopreventivní látky zvyšují GJIC
- konexinové geny fungují jako nádorově supresorové geny
- GJIC jsou důležité pro adaptivní odpověď i apoptózu



Snižování GJIC exogenními chemickými promotory nebo endogenními růstovými faktory nebo hormony vyžaduje:

- překročení prahové dávky
- stálé, pravidelné chronické působení

U všech známých epigenetických a negenotoxických látek existují **prahové hodnoty**, pod nimiž je buňka schopna obnovovat svůj původní stav bez osudových důsledků.

Různé typy chemikálií mají své prahové hodnoty pro modulaci GJIC a cytotoxicitu a **také různé živočišné druhy a různé typy buněk reagují na tutéž látku různě.**

„Gap junctions“ v buněčné homeostáze

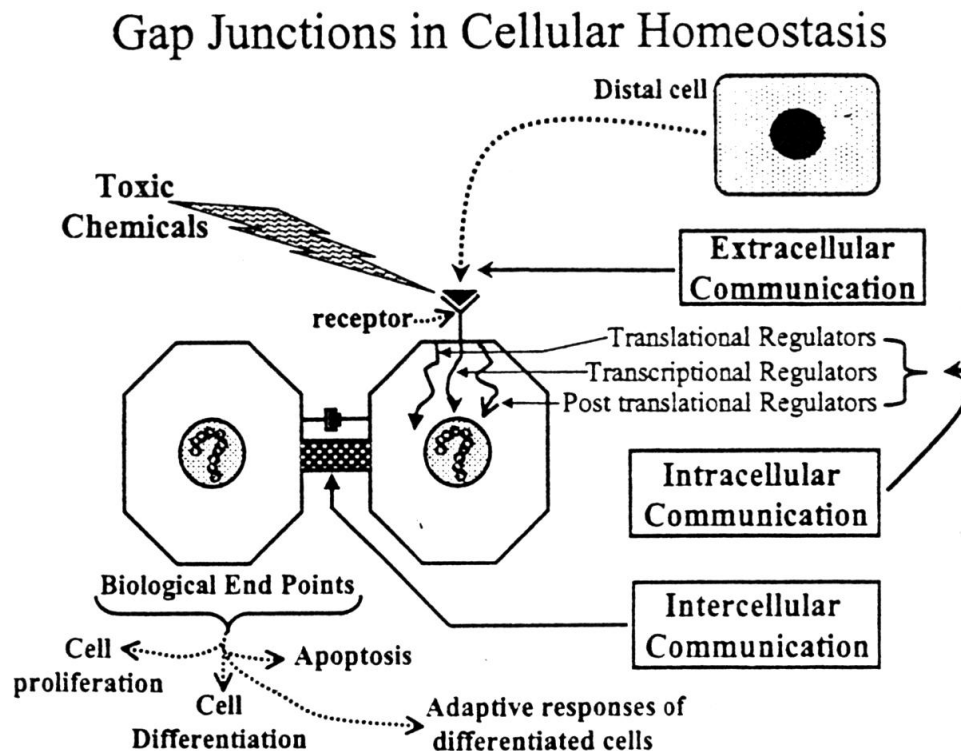
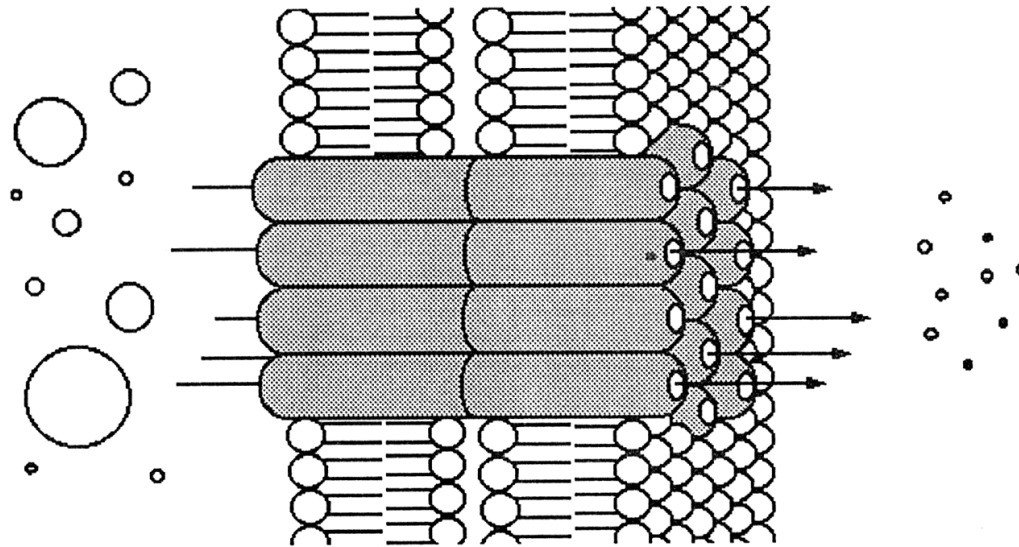


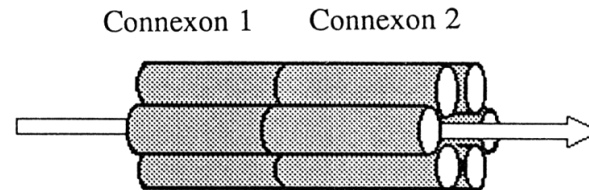
Fig. 1. Endogenous extra-cellular signals which can trigger various intra-cellular signal transducing mechanisms can either increase or decrease gap junctional intercellular communication between the cells in a multicellular organism. Growth, wound healing tissue repair, pattern formation or tissue differentiation, programmed cell death and adaptive responses of tissues occur when either there is an up- or down-regulation of gap junction function. (Reproduced from Trosko, J.E., Inoue, T., 1997. Oxidative stress, signal transduction, and intercellular communication in radiation carcinogenesis. In: Dainiak, N., Schull, W.J., Karkanitsa, L., Aleinikova, O.A. (Eds.), Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe, AlphaMed Press, Ohio, published as a supplement to *Stem Cells* 15(Suppl. 2):59-67).

Endogenní mimobuněčné signály vybuzující vnitrobuněčné signální mechanismy mohou buď zvyšovat nebo snižovat GJIC mezi buňkami. Růst, hojení ran, organizace a diferenciacce tkání, programovaná buněčná smrt či adaptivní odpověď ve tkáních jsou závislé na regulaci funkcí GJ.

Model gap junctions



Small ions and molecules pass through gap junction channels, but macromolecules cannot.

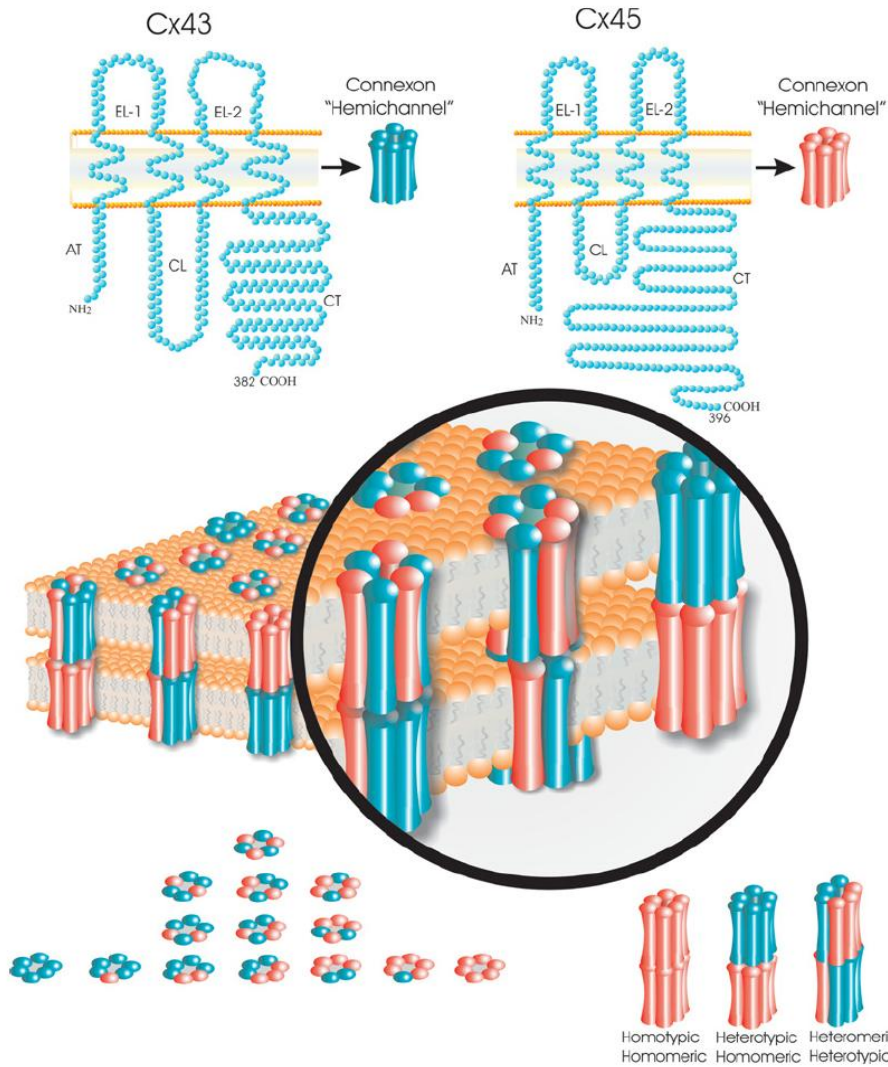


Gap junctional channels are comprised of two connexons.
Each connexon contains six connexin subunits.

FIGURE 1. Model of gap junction particles embedded in the plasma membranes of two adjacent cells.

Gap junction (2-4 nm) jsou průchodné jen pro **malé ionty a molekuly** (1kD). Kanály se skládají ze 2 **konexonů**. Každý konexon obsahuje 6 **konexinových podjednotek**.

Kompletace konexinů do „gap junctions“



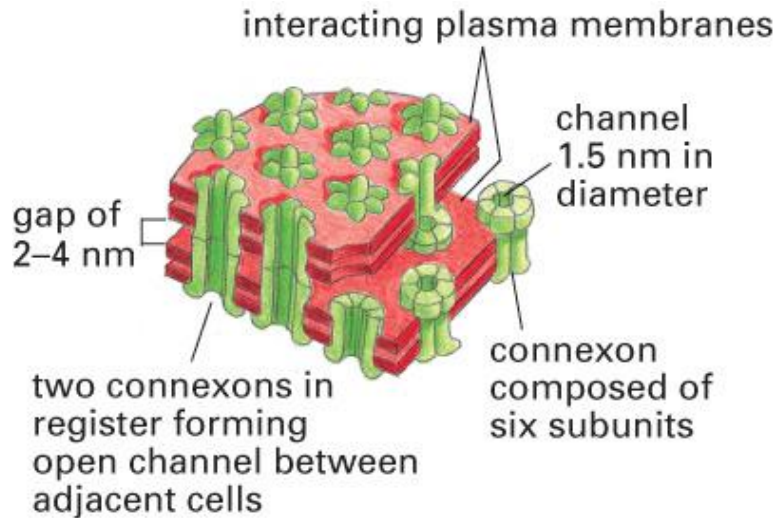
Existuje řada typů konexinů (Cx) sdružených do rodin.

Jsou to transmembránové proteiny. Typicky procházejí 4x membránou a tvoří 2 vnější smyčky a 3 cytoplasmatické domény

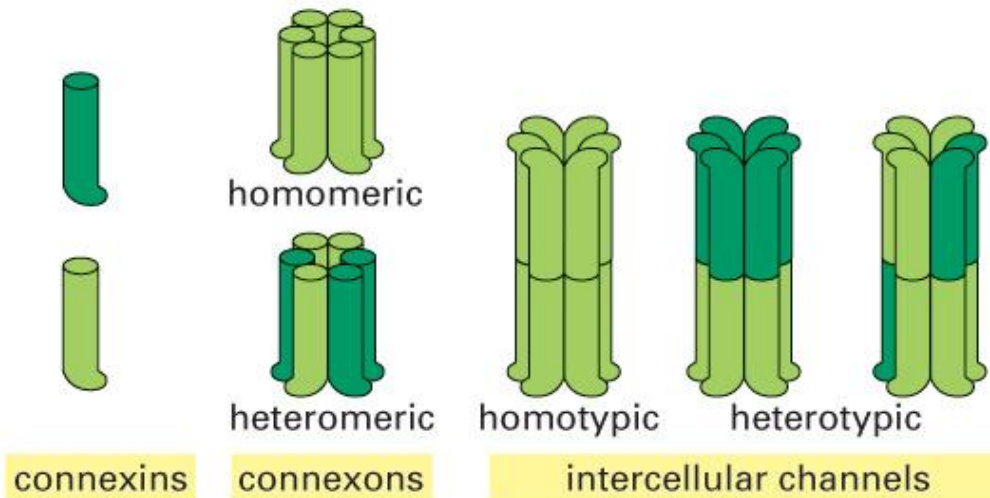
Figure 2 Assembly of connexins into gap junctions

Cx43 and Cx45, as examples of connexin family members, typically thread through the membrane four times, with the AT, CT and CL exposed to the cytoplasm. Connexin arrangement in the membrane also yields two extracellular loops designated EL-1 and EL-2. Six connexins oligomerize into a connexon or hemichannel that docks in homotypic, heterotypic and combined heterotypic/heteromeric arrangements. In total, as many as 14 different connexon arrangements can form when two members of the connexin family intermix.

Organizace gap junctions (GJ)



(A)



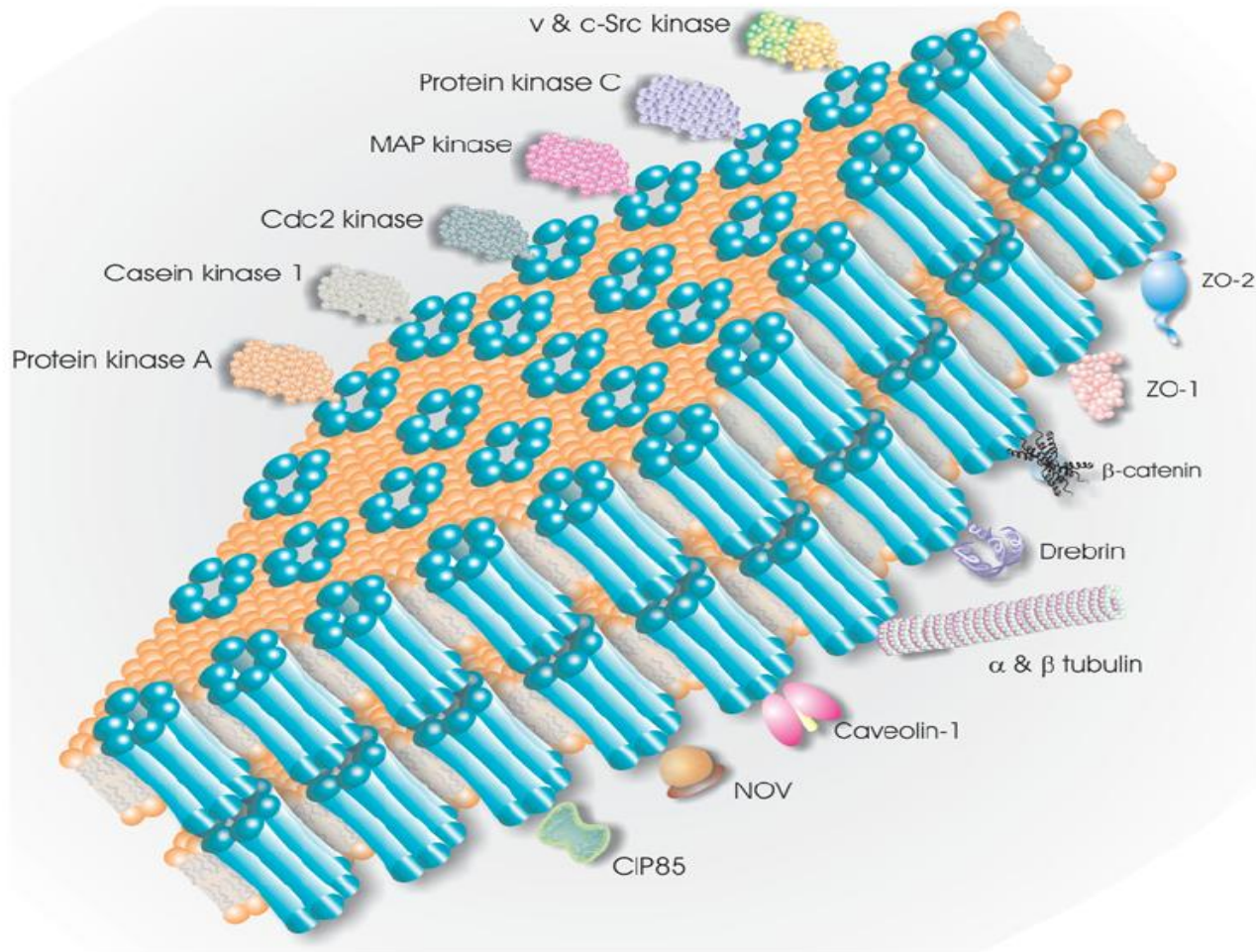
(B)

Konexony mohou být tvořeny stejnými (homomerní) či různými (heteromerní) typy konexinů.

GJ mohou být ze stejných typů (homotypické) nebo různých typů konexonů (heterotypické).

2 typy konexinů mohou vytvořit až 14 různých variant spořádání GJ.

Proteiny vážící se s konexinem 43 (Cx43)



V uspořádání GJ je přítomna i řada dalších proteinů, které se přímo nebo nepřímo váží k Cx43 a existuje zde řada specifických kináz fosforylujících Cx43.

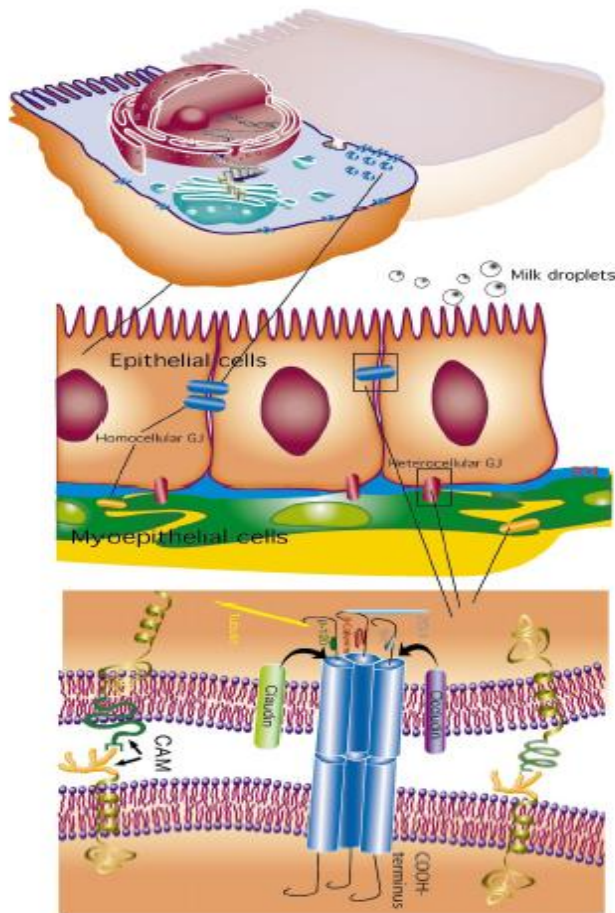


Fig. 2. Schematic diagram showing the synthetic pathway of connexins and the assembly route into homocellular (between epithelial cells or between myoepithelial cells) or possible heterocellular (between epithelial and myoepithelial cells) gap junctional (GJ) structures, and their known binding partners. Connexins traffic from the ER to the Golgi. Connexons pinch off in vesicles from the Golgi apparatus and are transported to the plasma membrane where they align and dock with other connexons from the neighboring cell to form a gap junctional channel. The precise localization and manner of how connexin binding partners (i.e. Src, β -catenin, p-120 catenin, claudin, occludin, and tubulin) associate with the C-terminus of connexin is not clear yet. Optimal mammary epithelial cell differentiation in a complex tissue environment requires the proper assembly of gap junctional plaques with their associated proteins in addition to proper cell/ECM interactions, cell/cell adhesion, and soluble factor signaling. BM, basement membrane.

Syntetické dráhy konexinů a tvorba homo- nebo hetero-buněčných GJ struktur a jejich partnerské vazebné molekuly.

Konexiny putují z ER do Golgiho aparátu. Vytvořené konexony jsou transportovány do plasmatické membrány, kde se sdružují s konexony sousedních buněk a tvoří GJ kanály.

Optimální diferenciace savčích epiteliálních buněk v komplexním prostředí vyžaduje regulované vazby GJ útvarů s dalšími proteiny (beta-katenin, klaudin, okludin, tubulin).

Kromě toho musí být funkční další vazby zajišťující interakce buňka-ECM, adheze buňka-buňka a signály rozpustných faktorů.

Uspořádání spojovacích buněčných komplexu

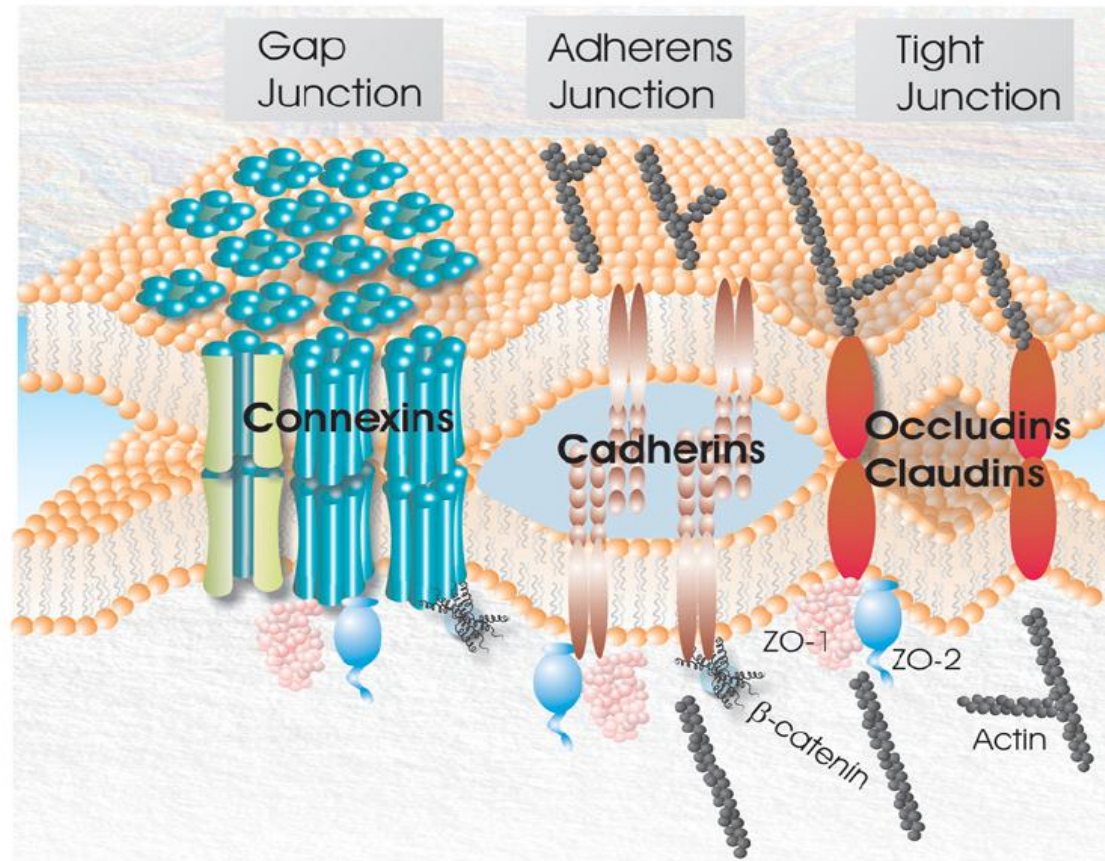
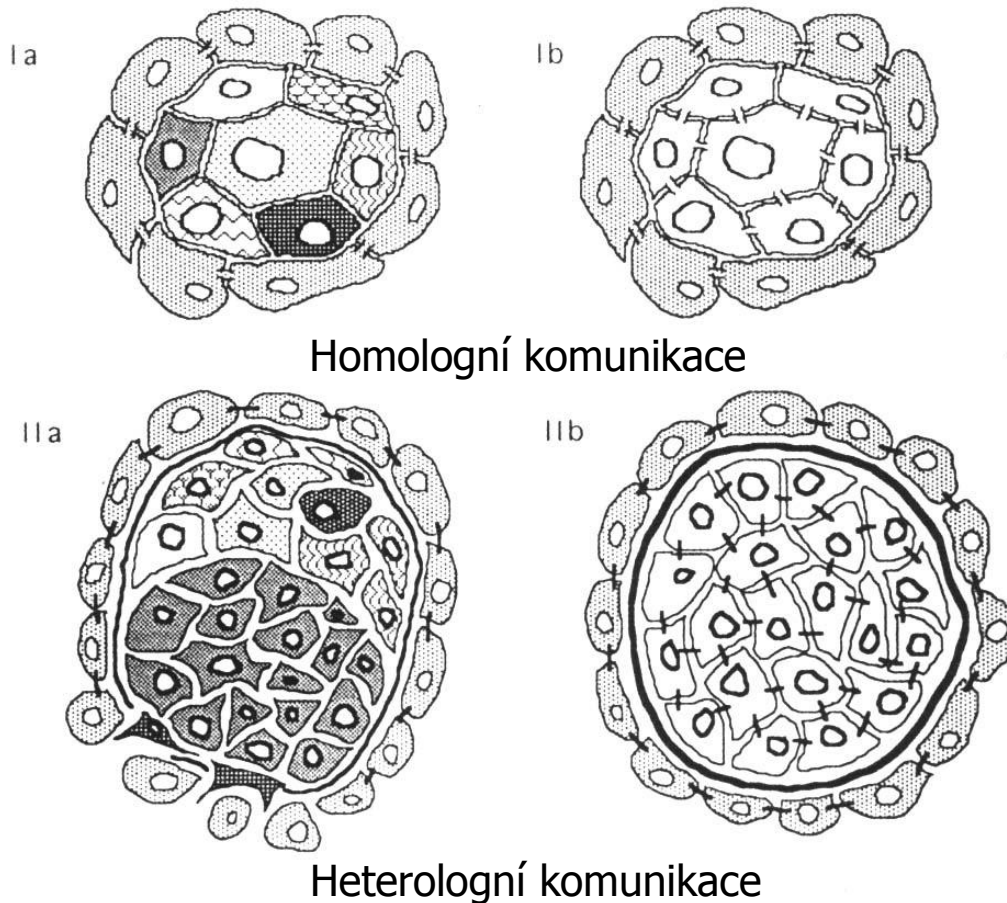


Figure 5 Junctional complexes arranged in a nexus

Gap junctions composed of connexins, adherens junctions consisting of cadherins and tight junctions made up of occludins and claudins are often closely arranged in epithelial cells and share common binding proteins that scaffold to actin and microfilaments. Binding-protein-mediated cross-talk allows these three junctional complexes to act as a nexus and be governed by some common regulatory events.

U epiteliálních buněk jsou různé typy spojení, tj. GJ z konexinů, adherentní spoje z kadherinů a těsné spoje z okcludinů a klaudinů, často blízko sebe a sdílejí **stejné vazebné proteiny** spojující je s aktinem a mikrofilamenty. Vazebné proteiny zajišťují **vzájemné propojení všech 3 komplexů** a umožňují jejich **společnou regulaci**.

Úloha ztráty heterologního typu GJIC v karcinogenezi

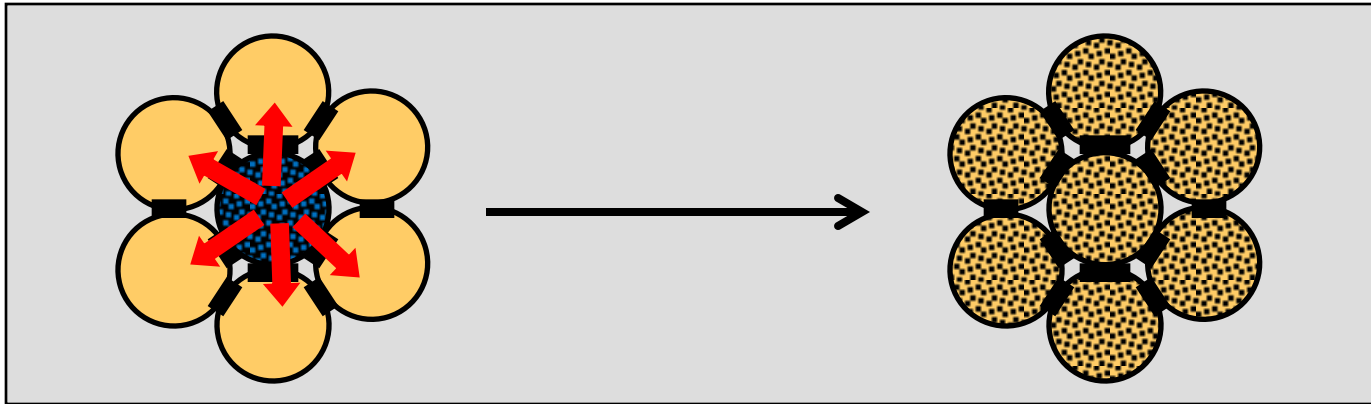


Ohniska nádorových buněk jak bez schopnosti **(Ia)** tak se schopností **(Ib)** vzájemné homologní komunikace

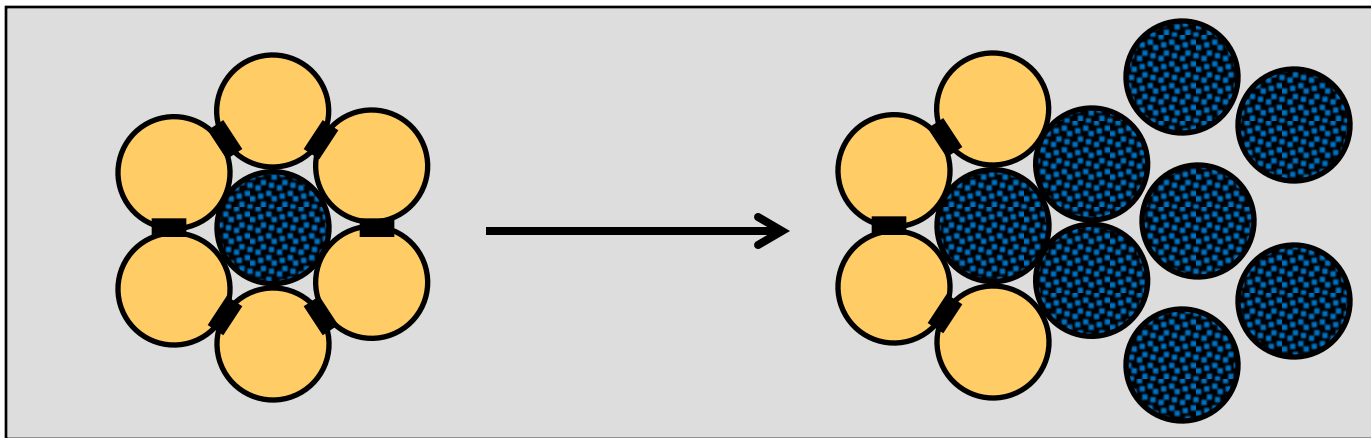
Ztrácejí schopnost heterologní komunikace s okolními normálními buňkami **(II a,b)**, což vede k jejich autonomnímu přerůstání a malignizaci.

Fig. 3. Putative role of the lack of heterologous type of GJIC in tumorigenesis. Foci of tumor cells without **(A)** or with **(B)** capacity in coupling homologously, that is among themselves, both do not communicate heterologously with surrounding normal counterparts, resulting in their autonomous selective outgrowth and malignisation.

Model růstové kontroly prostřednictvím gap junctions (GJ) - Růstově stimulační signál

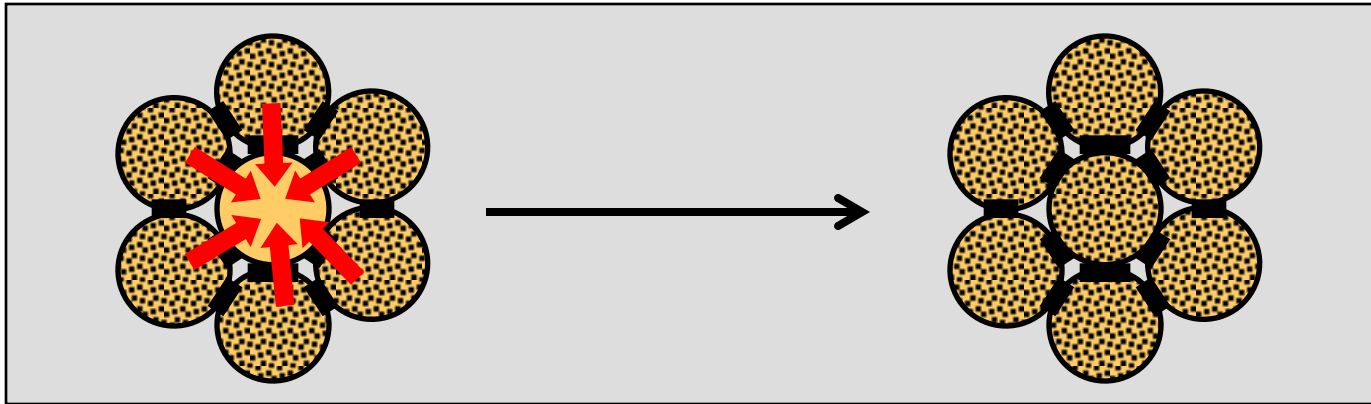


Růstově stimulační signál difunduje do sousedních buněk přes GJ a dosahuje substimulační úrovně

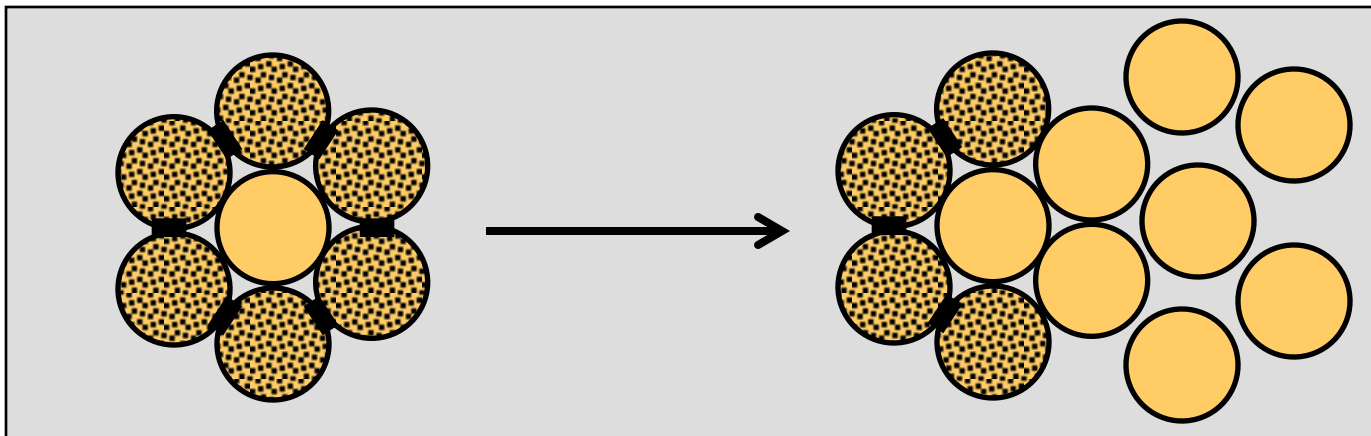


K difúzi signálu nedochází u buněk postrádajících GJ a je zahájeno buněčné dělení

Model růstové kontroly prostřednictvím gap junctions (GJ) - Růstově inhibiční signál



Růstově stimulační signál difunduje do sousedních buněk přes GJ a zabraňuje buněčnému dělení

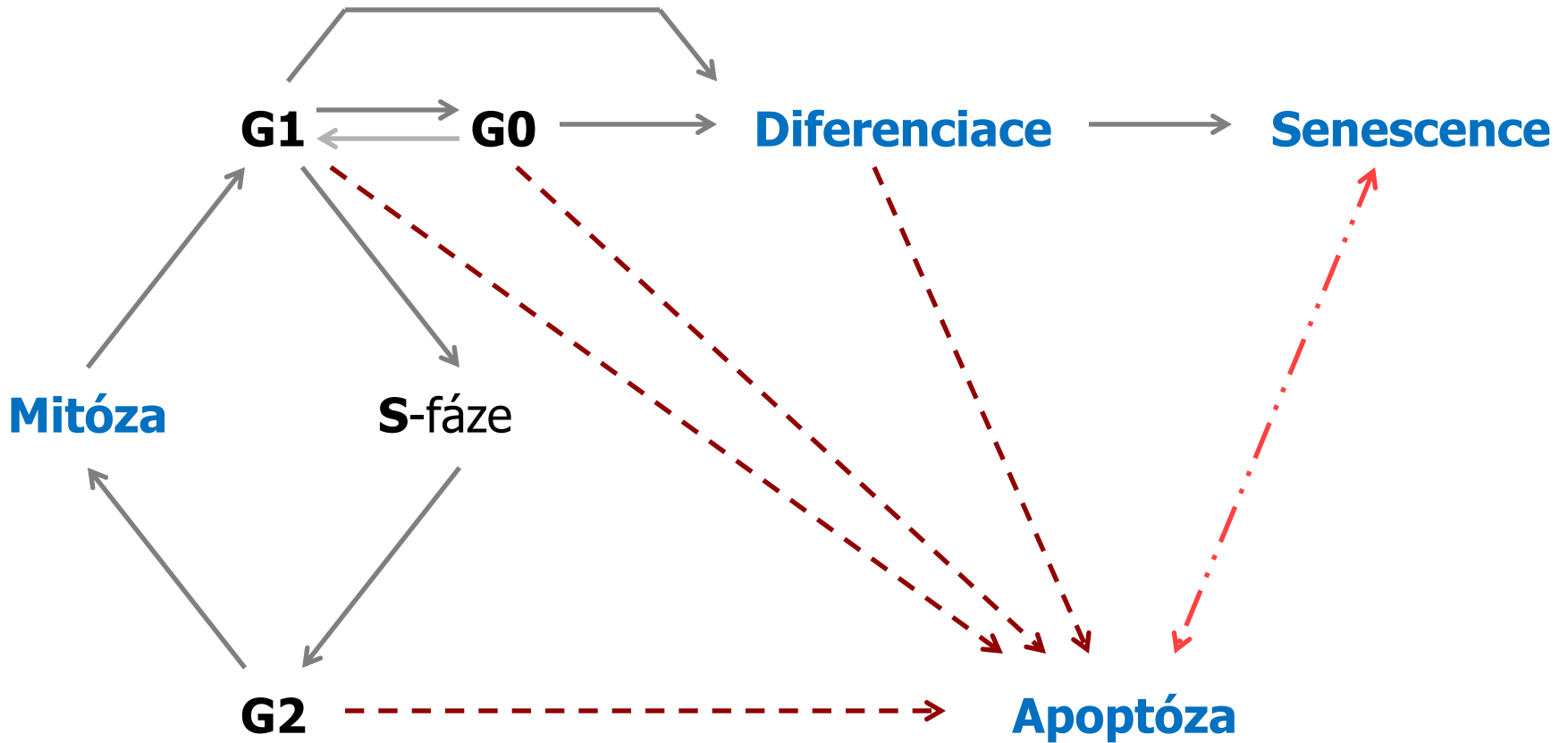


Signál se nešíří do buněk postrádajících GJ a dochází k buněčnému dělení



Poruchy proliferace, diferenciace a apoptózy

Rovnováha v buněčných populacích je udržována přesnou regulací procesů proliferace (buněčný cyklus), diferenciace a apoptózy



V dané tkáni a orgánu je důležitá:

správná regulace a rovnováha procesů

Proliferace

Diferenciace

Apoptóza

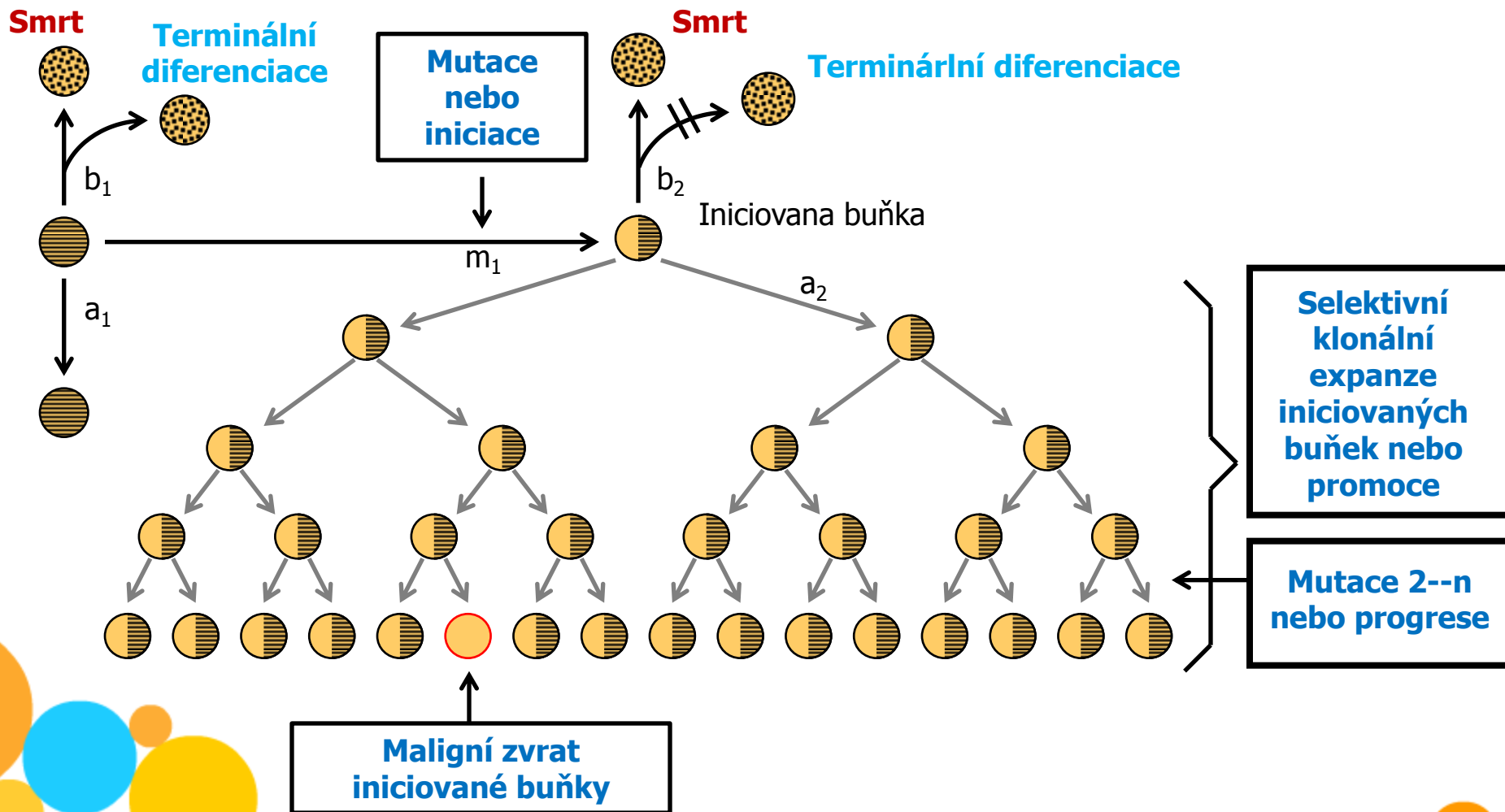
Deregulace těchto procesů vede k poruše homeostázy ve tkáni a ke vzniku nádorů.

Totipotentní kmenová buňka je buňka, která může dát vznik všem buňkám v mnohobuněčném organismu, jako je oplodněné vajíčko nebo raná embryonální buňka.

- Brzy po embryonálním vývoji, některé buňky částečně diferencují v **pluripotentní kmenové buňky**.
- Z nich pak vznikají různé třídy buněk pro několik různých orgánů (např. slinivku a játra). Během dalšího vývoje jsou některé buňky omezeny tak, aby z nich vznikalo jen málo buněčných typů, stávají se z nich tzv. **"komitované buňky"**.
- Konečným výsledkem komitovaných buněk je produkce **terminálně diferencovaných** buněk (spermie, vajíčka, keratinocyty, červené krvinky, neurony atd.).

Iniciovaná buňka (nesoucí mutace) se **může dělit**, ale **není schopna terminální diference** jako normální kmenová buňka, akumulují se **klony dysfunkčních buněk** (papilomy, polypy, noduly, enzymově změněné fokusy).

Model iniciace/promoce/progrese v karcinogenezi. b_1 , míra terminální diferenciace a smrti kmenové buňky; b_2 , míra smrti, ale nedochází k term. diferenciaci iniciované buňky; a_1 , míra buněčného dělení kmenových buněk; a_2 , míra buněčného dělení iniciovaných buněk; m_1 , míra molekulárních dějů vedoucích k iniciaci (tj., eventuálně mutaci); m_2 , míra výskytu druhého zásahu v iniciované buňce.



Rakovina je proliferativní chorobou

Základním dějem v životě buňky je **dělení**. Řetěz dějů, který vede k replikaci DNA a k dělení buňky má 4 základní části:

- 1) vznik signálu
- 2) rozpoznání signálu
- 3) přenos signálu
- 4) odpověď

Buněčné dělení hraje klíčovou úlohu v každém stadiu vývoje nádorů a je zcela zřejmé, že **zvýšená proliferace může zvyšovat riziko malignity**:

důležitá pro fixaci poškození DNA,

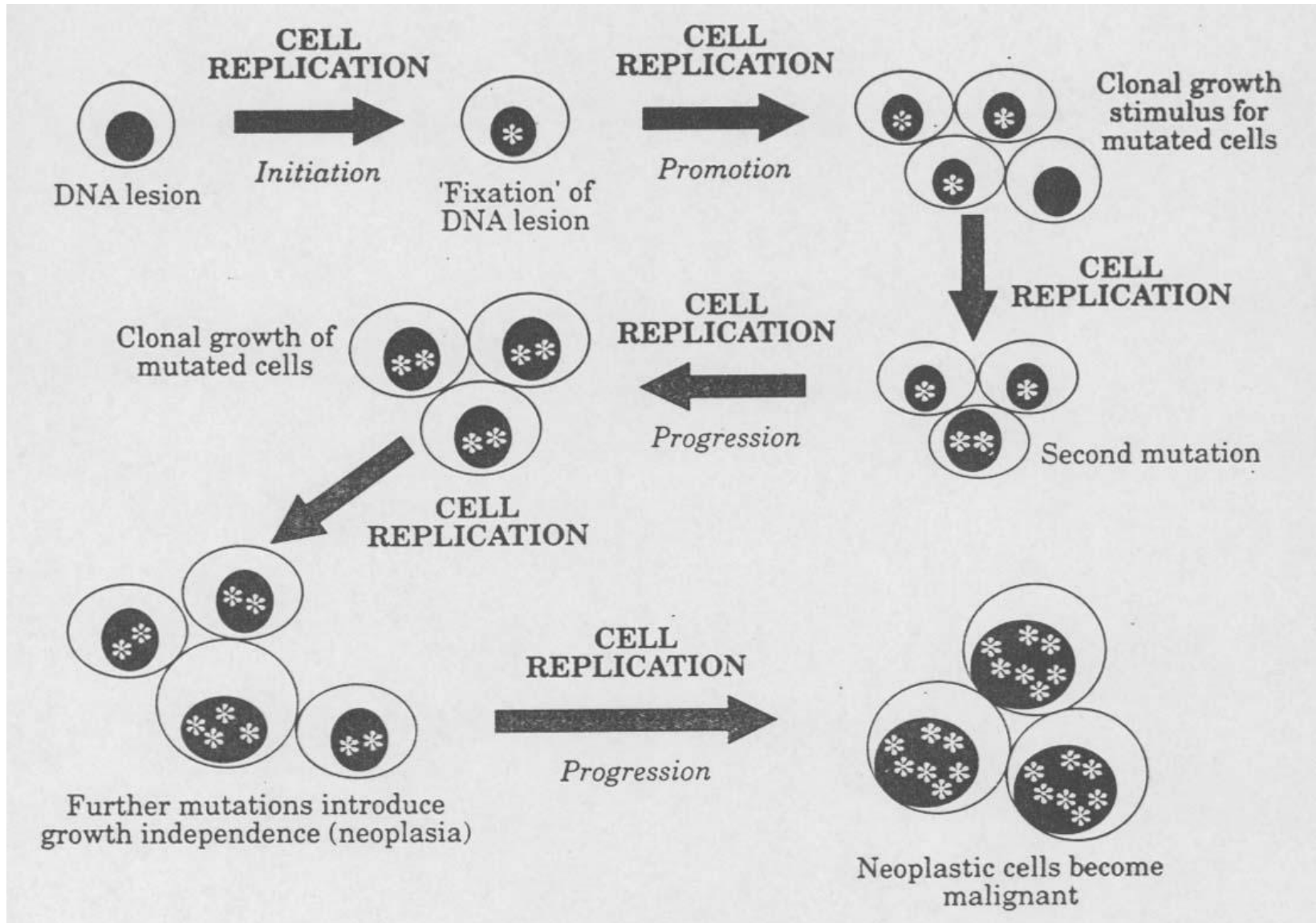
- usnadňuje mutagenezi (výskyt a fixace mutací)
- umožňuje klonální namnožení iniciované buňky
- po vzniku dalších mutací je na ní závislý přechod od neoplastické populace k malignitě

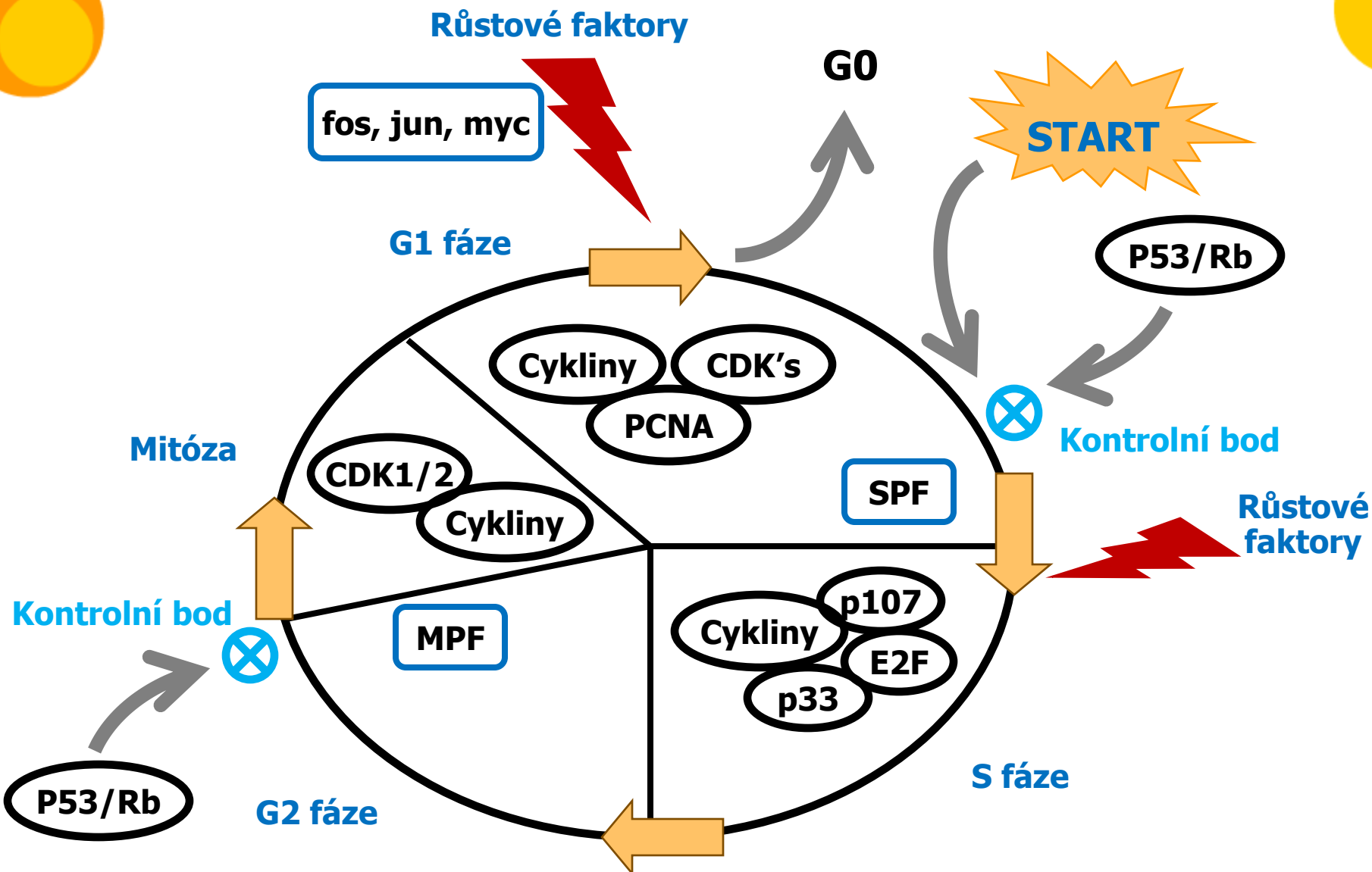
Kromě toho lze na malignitu pohlížet jako na **poruchu diferenciaci**, protože:

- malignita vzniká z kmenových buněk v důsledku **maturačního bloku**
- může dojít k **dediferenciaci** zralých buněk, které si zachovaly schopnost proliferace.

Třetím významným procesem, jehož poruchy ovlivňují vznik nádorů je **programovaná buněčná smrt-apoptóza**.

Úloha buněčné replikace v mnohastupňovém procesu karcinogeneze





Buněčný cyklus s kontrolními faktory a hlavními body přechodu z jedné fáze do druhé. MPF = M-fázi posporující faktor (p34 a cyclin B); SPF = S-fázi podporující faktor; START = bod rozhodnutí pro dělení nebo diferenciaci; E2F = transkripční faktor zahrnutý v syntéze DNA; p107 = protein příbuzný Rb; p33 = cyklin-dependentní protein kináza; p53/Rb = inhibiční proteiny; CDK = cyklin-dependentní kináza; PCNA = proliferační buněčný jaderný antigen.

Poruchy normálně propojených procesů proliferace a diferenciaci + nepřiměřená stimulace proliferace (příp. inhibice apoptózy) - vznik nádorů

Buňky se stávají nádorovými, protože nejsou schopny diferencovat v odpověď na příslušné vývojové signály a tak ztrácejí schopnost zastavit produkci růstově stimulačních faktorů a aktivovat dráhy přenosu signálů růstových inhibitorů produkovaných diferencovanými buňkami (např. exprese receptorů apod.)

Autokrinní růstová odpověď - autokrinní smyčka - buňka exprimuje a je stimulována růstovým faktorem, stává se nezávislou na okolním prostředí – autonomie

Poruchy v parakrinní regulaci - ovlivnění produkce růstových faktorů okolních buněk (fibroblasty, endoteliální buňky, monocyty)
Změny regulace exprese (nikoli biochemické povahy) jednotlivých faktorů.

Nádorové buňky produkují řadu růstových faktorů a cytokinů:

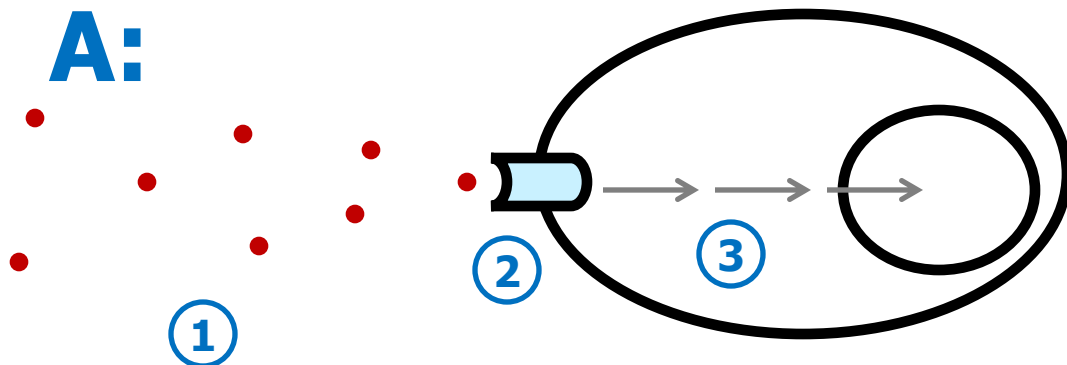
- TGF α - transforming growth factor alfa
- basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Insulin-like factor
- PDGF - platelet derived growth factor
- TGF β - transforming growth factor beta

Poruchy produkce hormonů – hormonálně závislé nádory

Důležitý aspekt - uplatňuje se interference různých produktů nádorových a normálních buněk!!!

Mechanismus mitogeneze v normálních a transformovaných buňkách

A:



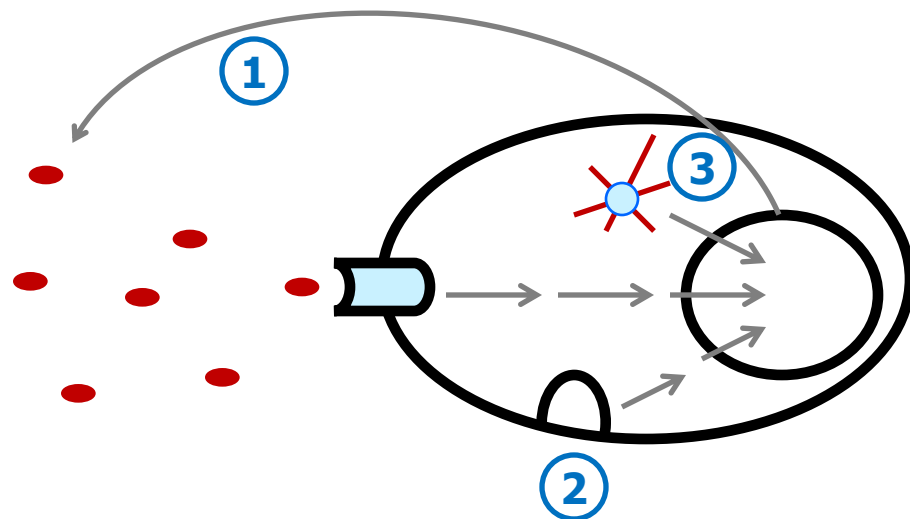
A: Schéma mitogenní dráhy růstového faktoru u normálních buněk:

- 1) růstový faktor,
- 2) receptor pro růstový faktor,
- 3) vnitrobuněčný signální systém přenášející signál od receptoru do jádra.

B: Schéma možných poruch mitogenní dráhy růstového faktoru u transformovaných buněk:

- 1) endogenní produkce růstového faktoru stimulující buňku autokrinním způsobem. Endogenně produkováné faktory mohou být sekretovány a interagovat s receptory pro růstové faktory na povrchu nebo aktivovat receptor zevnitř buňky.
- 2) produkce růstových faktorů, která může napodobovat funkční aktivitu receptoru
- 3) produkce faktorů, které mohou napodobovat funkční aktivitu regulační komponenty vnitrobuněčného přenosového systému

B:



Vývoj tkání savců se uskutečňuje v prostředí regulačních růstových faktorů (ovlivnění přežívání, proliferace, diferenciace)

Chování buněk je ovlivňováno rovnováhou mezi stimulačními a inhibičními signály (nespecifické a specifické).

Hierarchická struktura vývoje tkání - **obnovné buněčné populace:**

- kožní epitel
- střevní epitel
- krevetvorné systémy
- zárodečné populace

Kmenové multipotentní buňky (schopné sebeobnovy)

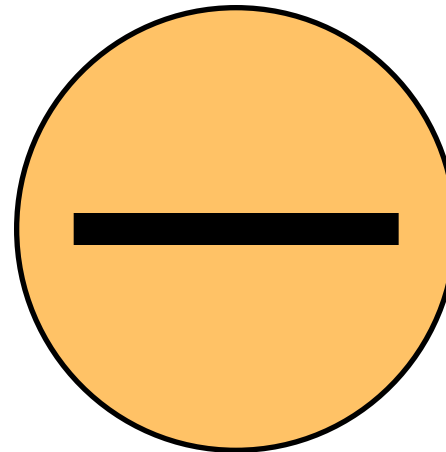
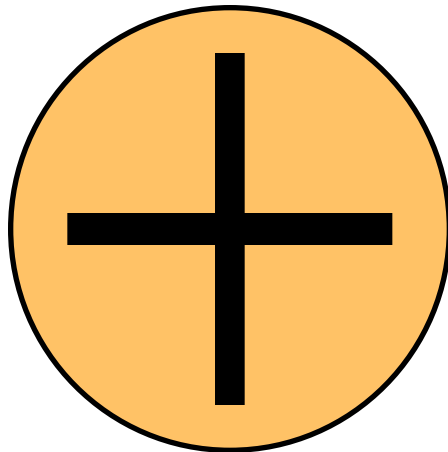
Progenitorové buňky (více diferencované, částečně schopné dělení)

Zralé terminálně diferencované buňky (nedělící se klidové buňky, v G_0 fázi)

Je nutné, aby byla dodržována přísná rovnováha počtu a typů buněk v jednotlivých kompartmentech.

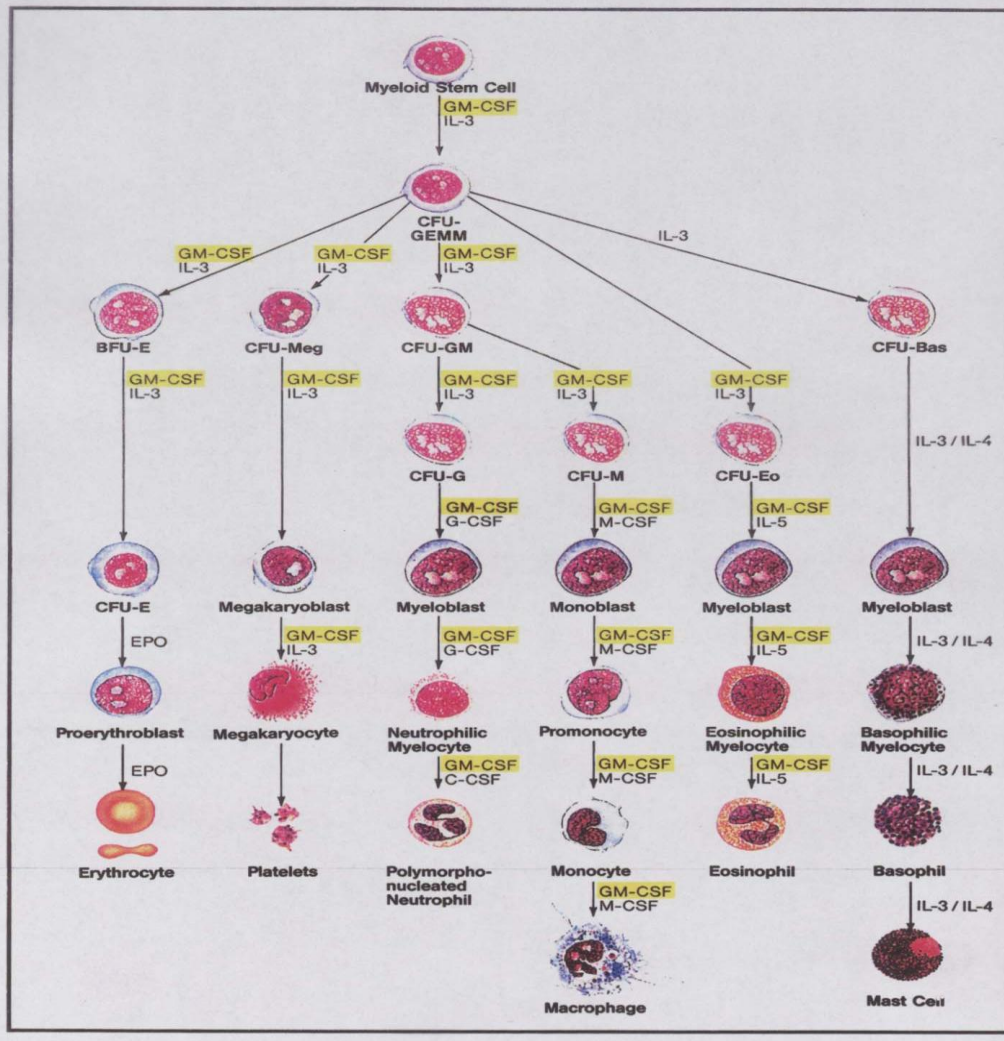
Rovnováha (homeostáza)

výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



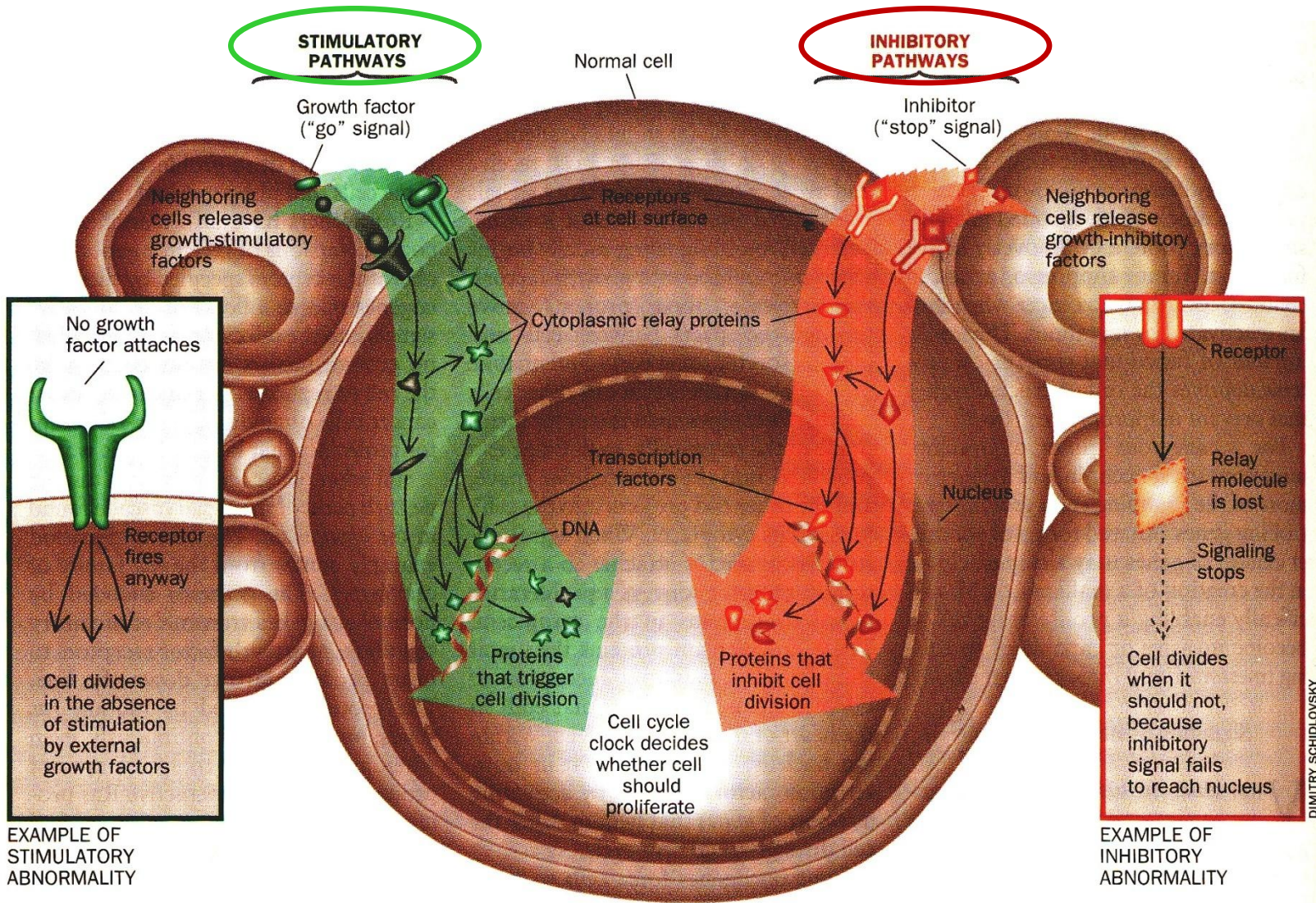
Růstové faktory v hematopoéze

The early acting growth factor which maximises host defense

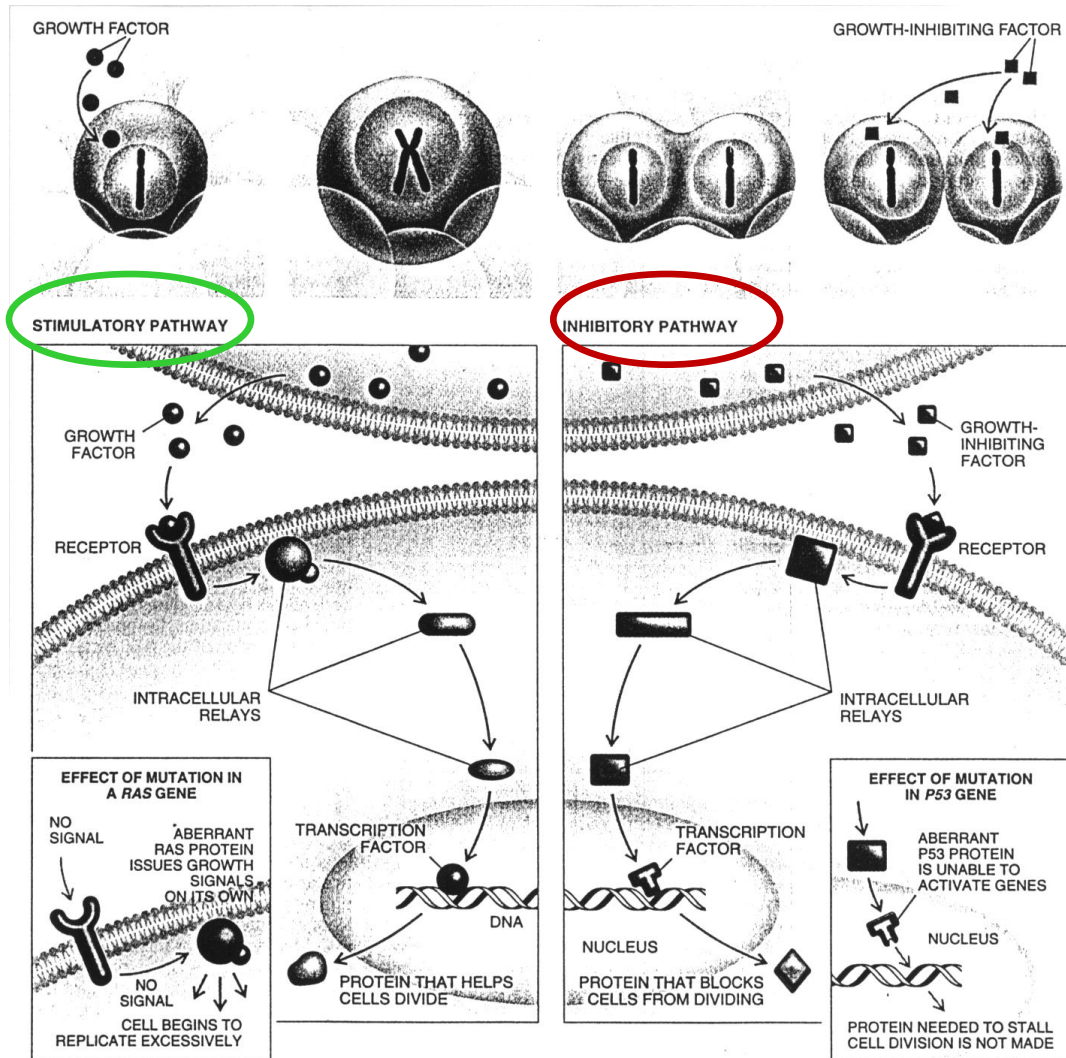


CSF – kolonie stimulující faktory pro různé typy hemopoetických buněk (GM - granulocyty/makrofágy, M – monocyty, G – granulocyty)
 EPO – erythropoetin
 IL-3 – interleukin 3 – obecný pro rané stadium vývoje
 IL-3,-4,-5 – pro specifické řady

Signální dráhy v normálních buňkách a jejich možné abnormality



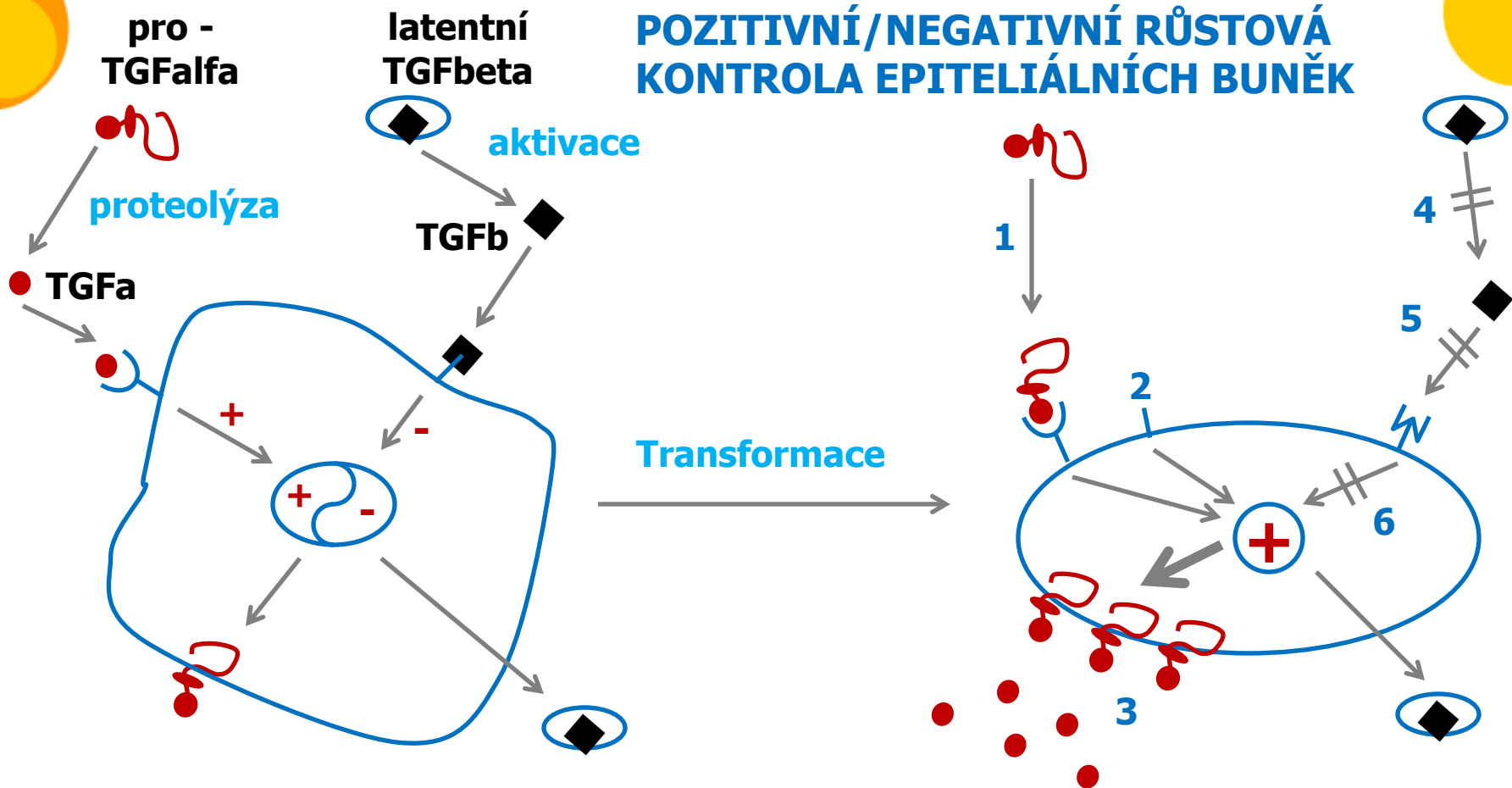
Odpověď buňky na růstově stimulační a inhibiční signály a její poruchy v karcinogenezi



NORMAL CELL REPRODUCES ITSELF (sequence at top) in response to stimulation by external growth factors (green); it stops dividing in response to inhibitory factors (red, far right). For either reaction to occur, messages from the factors must be relayed deep into the target cell (large panels). Many cancer-causing genes are abnormal versions of ones that code for proteins in stimulatory pathways (left panel). The altered genes, called oncogenes, cause stimulatory proteins to be

overproduced or overactive. In one example, mutation of a particular *ras* gene can lead to synthesis of a hyperactive ras protein (inset at left). Many other cancer-related genes code for proteins in inhibitory pathways (right panel) and are often called tumor suppressors. Damage to these genes can promote cancer if the defects prevent inhibitory proteins from being made or functioning properly—as often occurs when the *p53* gene is mutated (inset at right).

POZITIVNÍ/NEGATIVNÍ RŮSTOVÁ KONTROLA EPITELIÁLNÍCH BUNĚK



TGF α růstově stimulační signál a TGF β růstově inhibiční signál v rovnováze = normální regulace růstu. Neoplastická transformace vzniká z poruch v jednom nebo více následujících bodech:

- 1) akumulace pro-TGF α spojeného s plasmatickou membránou přilehlých buněk poskytující dlouhodobý a lokalizovaný pozitivní signál;
- 2) změny v receptoru pro EGF/TGF α vedoucí ke konstitutivní aktivaci pozitivních postreceptorových drah přenášejících signál;
- 3) amplifikace hladiny TGF α mRNA vyúsťující v pozitivní signál;
- 4) ztráta schopnosti aktivovat latentní TGF β ;
- 5) ztráta receptorů pro TGF β ;
- 6) změny negativních postreceptorových drah přenášejících signál. Vymenované změny mohou přispívat k transformaci epiteliálních buněk nerovnováhou pozitivních a negativních růstových signálů.

Signální dráhy v buňce napodobující integrované obvody

Aktivace/deaktivace různých drah zajišťuje rovnováhu mezi proliferací, diferenciací a apoptózou. Jejich deregulace podporuje tvorbu nádorů.

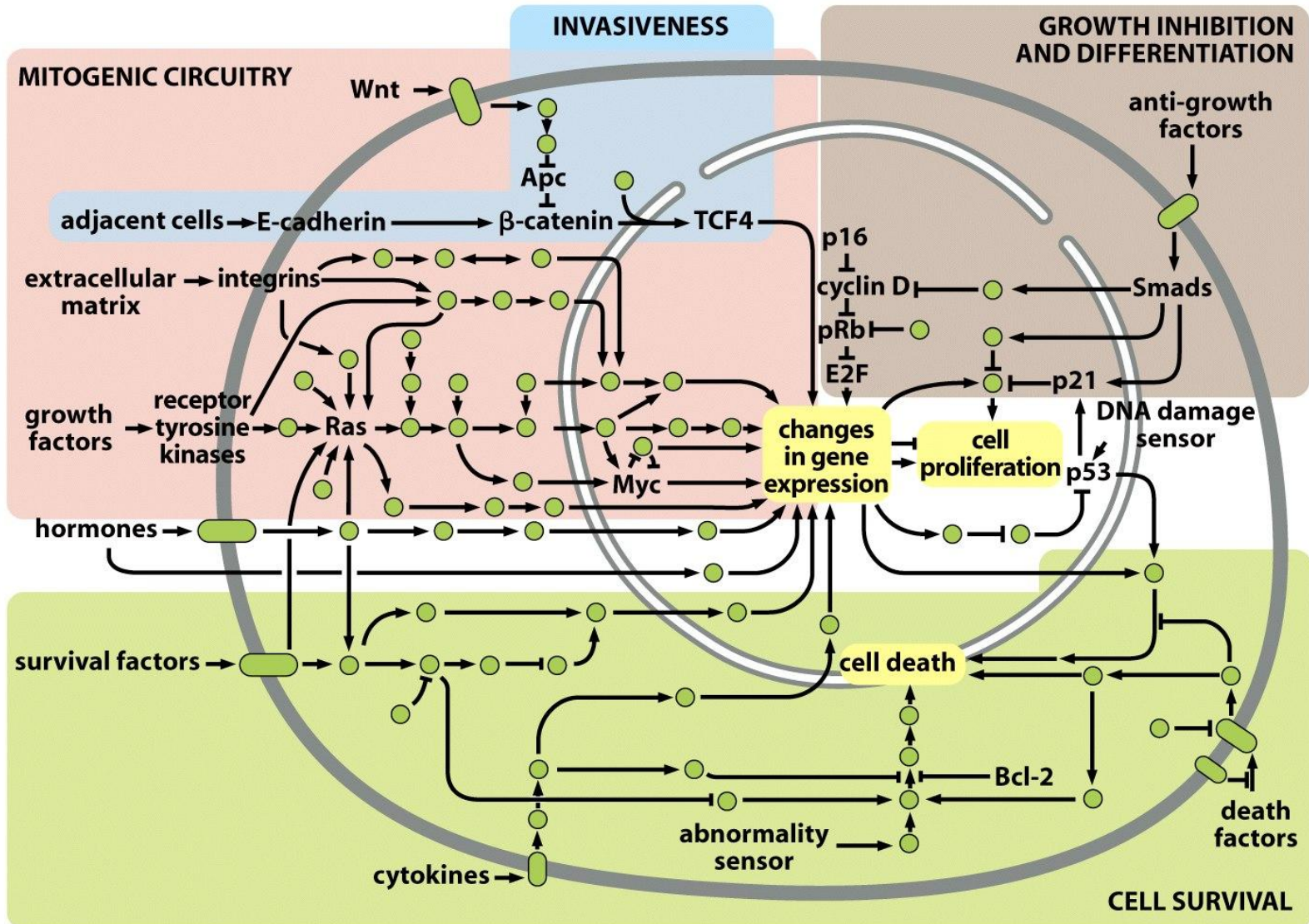
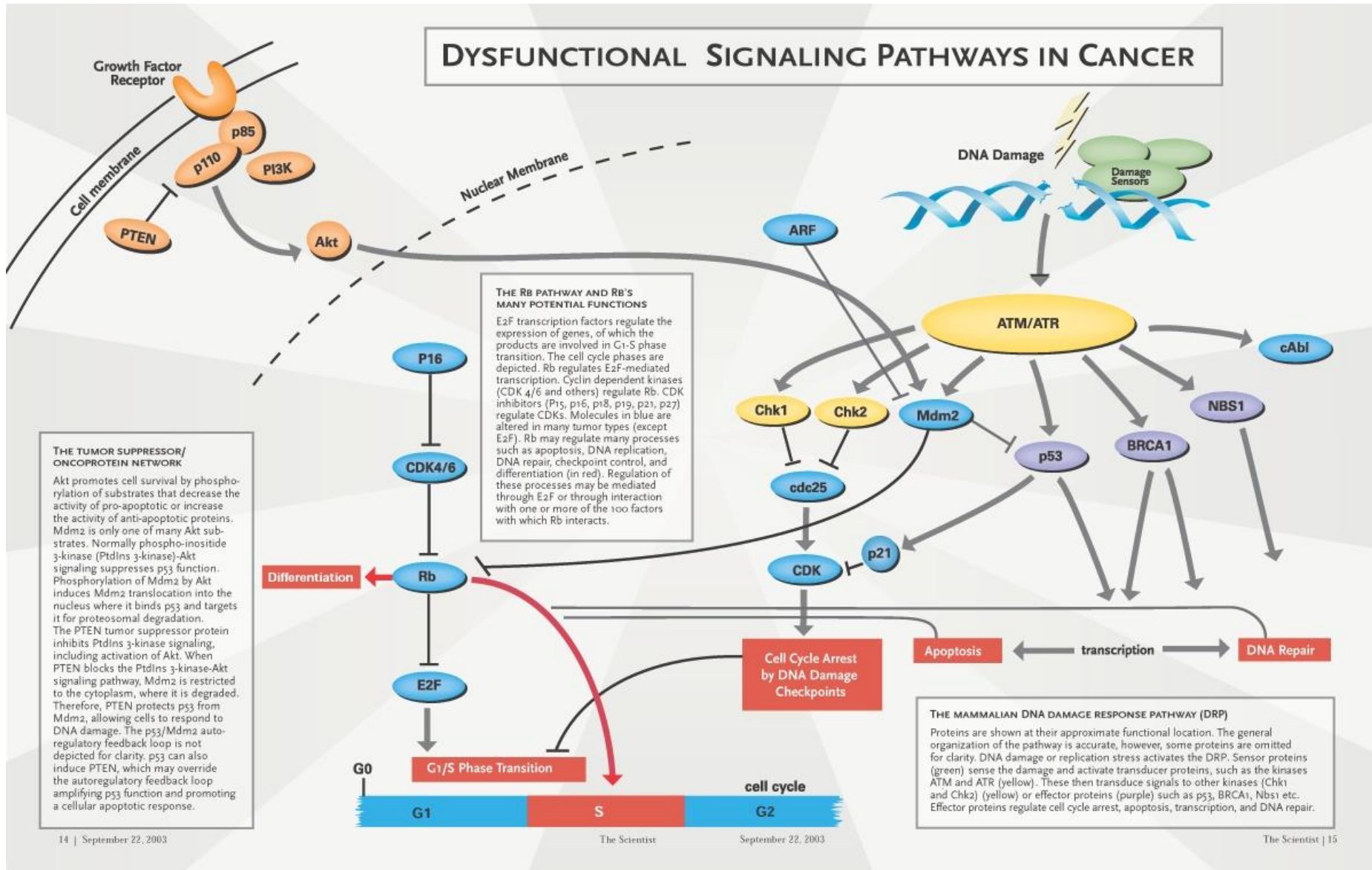
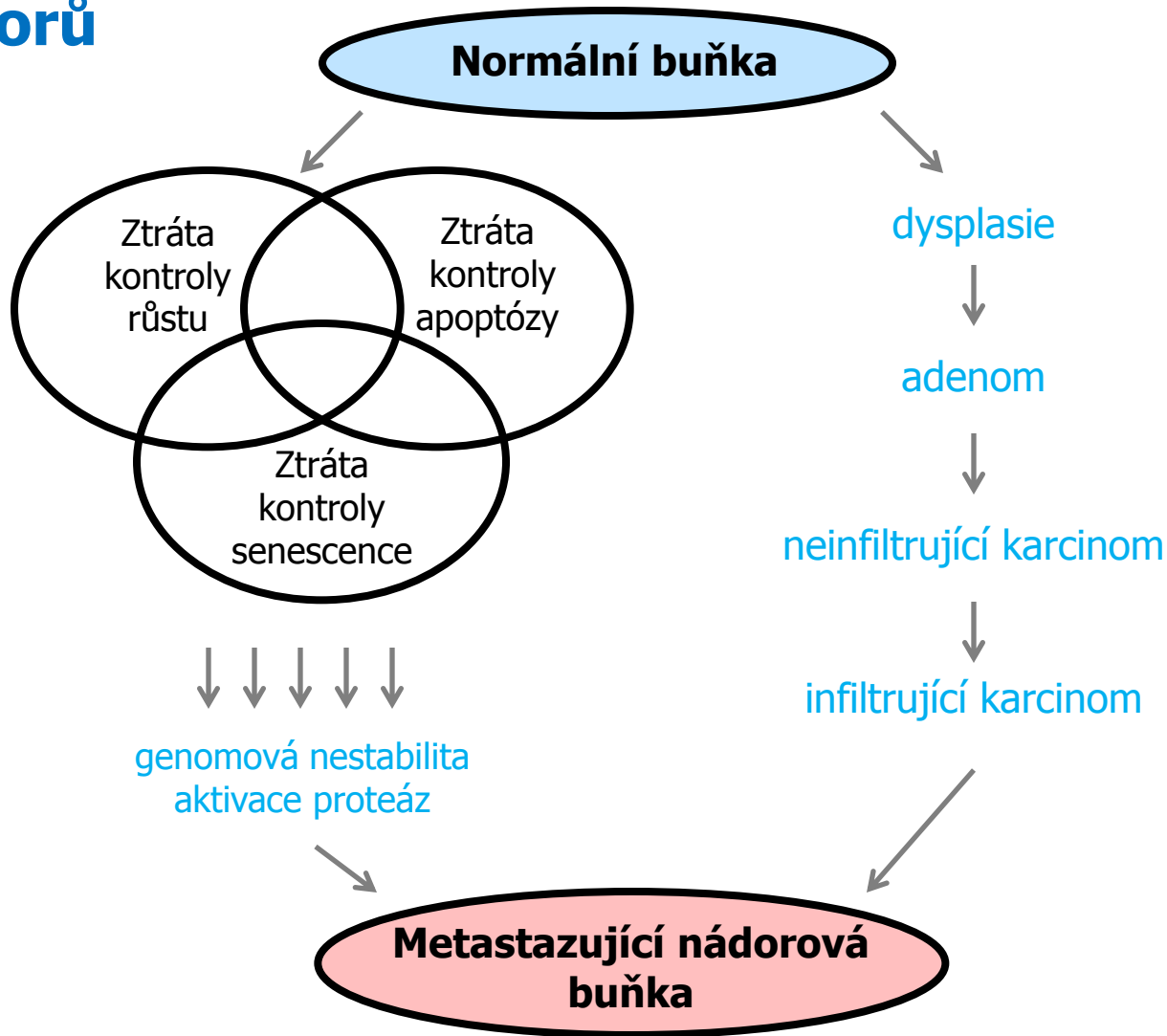


Figure 11.44 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Příklady dysfunkčních signálních drah u nádorů



Molekulárně biologická a morfologická progresse nádorů



Molekulárně biologická

Morfologická

nádorová progresse



Hormonální karcinogeneze

HORMONÁLNĚ ZÁVISLÉ NÁDORY

Neoplasie hormonálně závislých tkání tvoří víc než 32% nově diagnostikovaných nádorů u mužů a více než 40% u žen.

Hormonálně závislé nádory (prsu, endometria, prostaty, varlat, štítné žlázy, kostí) představují ojedinělý mechanismus karcinogeneze.

Endogenní a exogenní hormony podporují proliferaci, zvyšují počet buněčných dělení a pravděpodobnost náhodných genetických chyb.

Hormonální stimulace působí v **promočním stadiu** a pokračuje do **progresivního stadia**.

Struktura hormonů vybuzujících signál vazbou na vnitrobuněčné receptory:

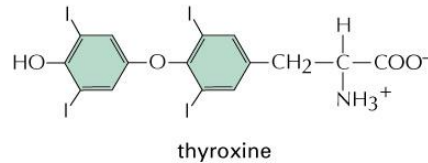
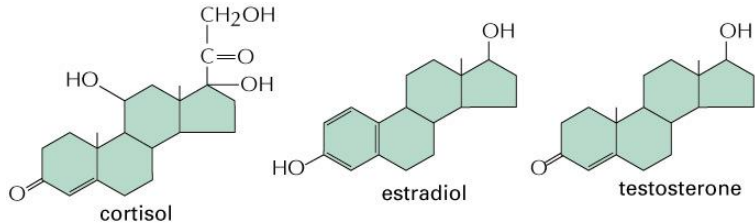


Figure 15-12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Lipofilní malé molekuly pronikají přes buněčnou membránu a vážou se na vnitrobuněčné receptory (v cytoplasmě či v jádře)

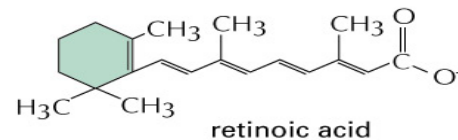
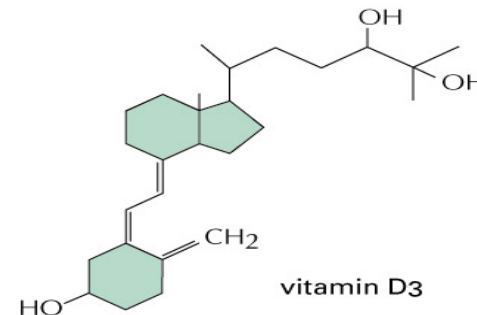


Figure 15-12 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition

Superrodina vnitrobuněčných receptorů

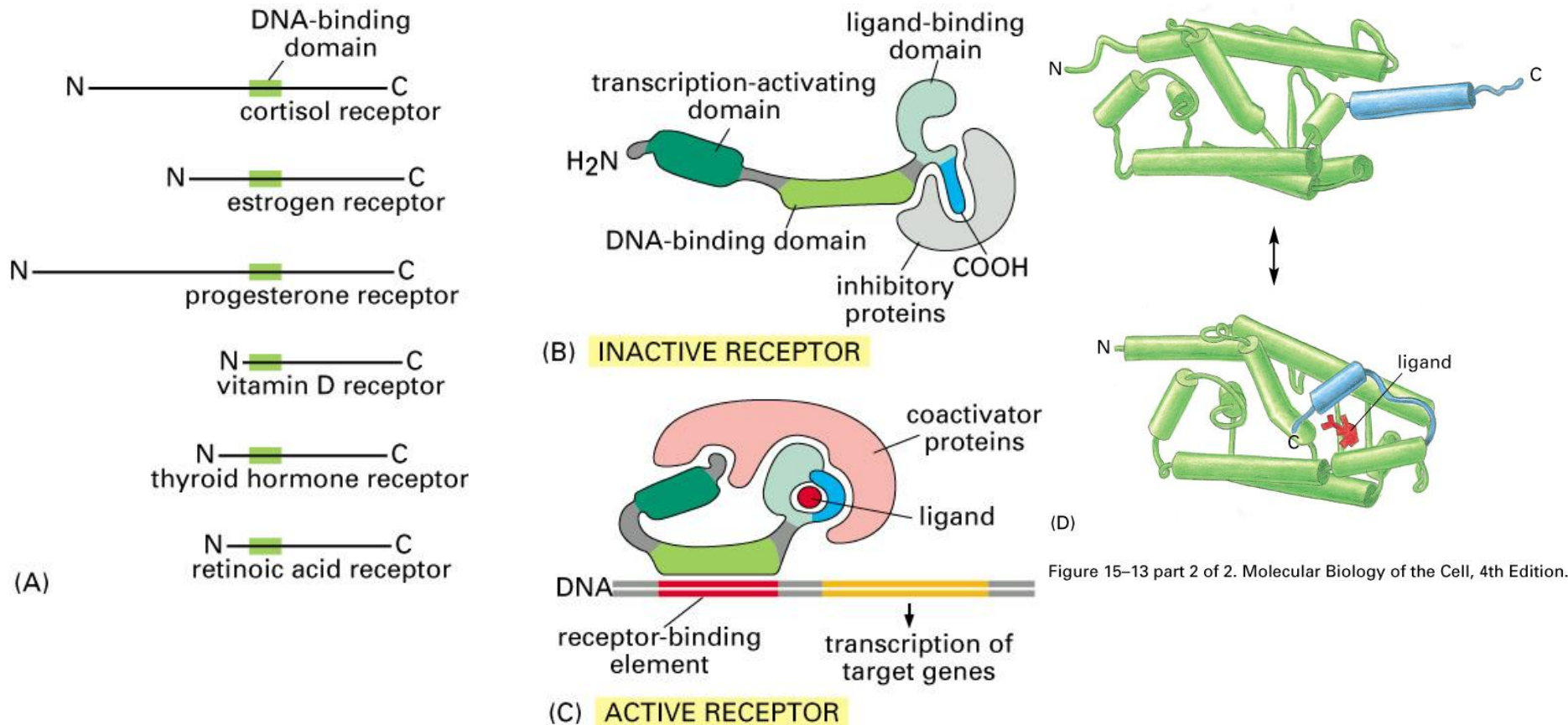
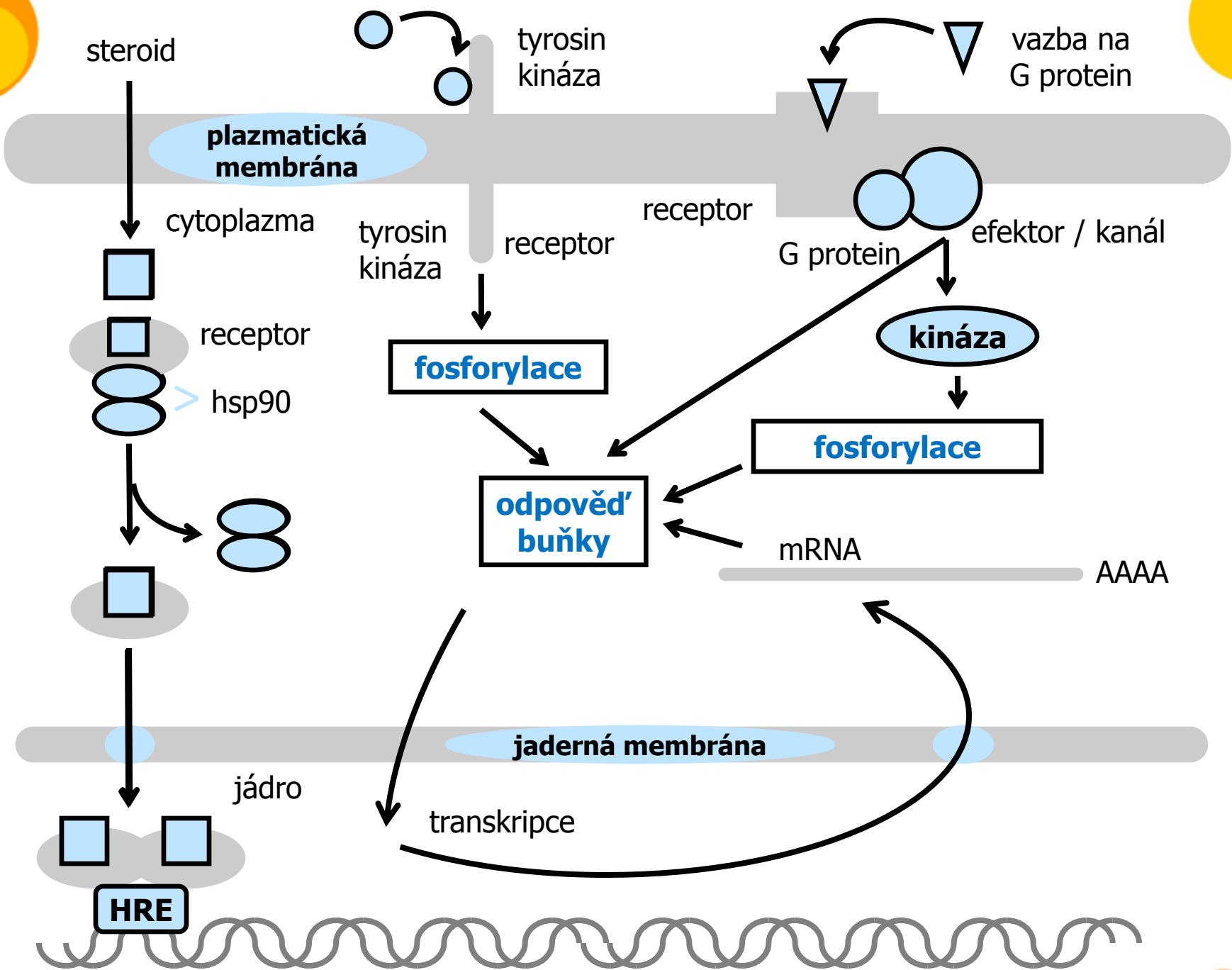


Figure 15-13 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 15-13 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- Podobná struktura receptorů s vazebnou doménou
- Receptorový protein v inaktivní formě vázán na inhibiční proteiny
- Po vazbě ligandu disociace inh. proteinu a navázání koaktivátoru k transkripci aktivující doměně receptoru
- Trojrozměrná struktura domény vážící ligand bez a s navázaným ligandem. Alfa helix (modře) funguje jako víčko zajišťující polohu ligandu



Odpoř' indukovaná aktivací hormonálních receptorů

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE (B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE

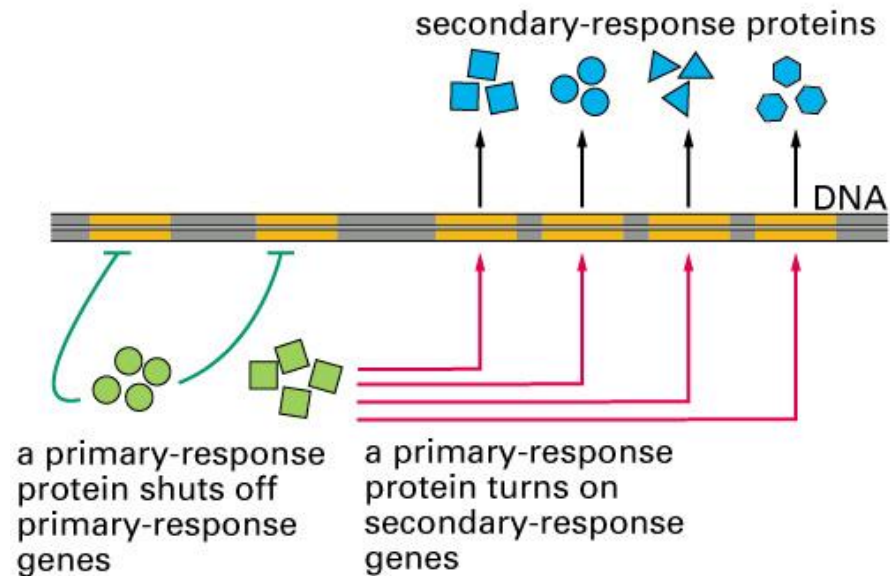
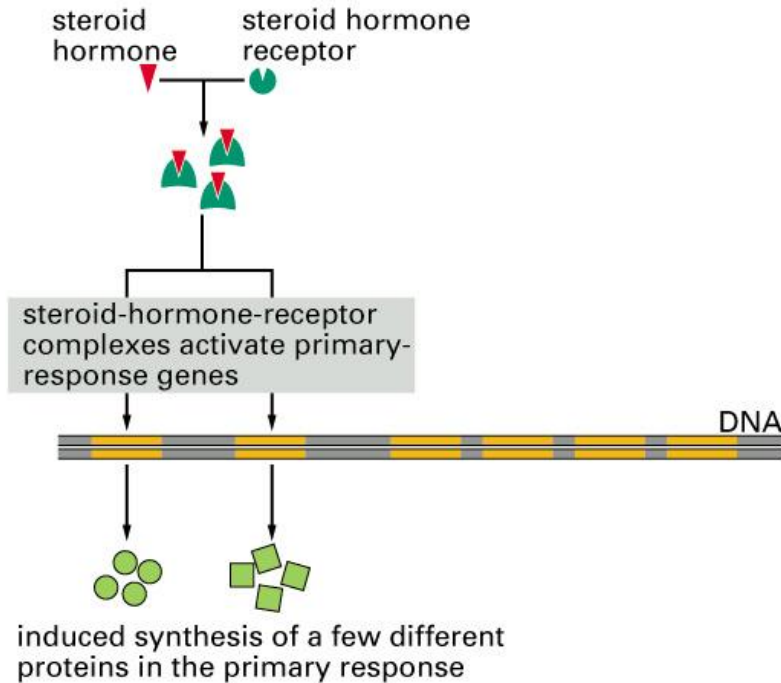


Figure 15-14 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Polygenní model a biomarkery

Genetický základ hladiny hormonů je důležitým rizikovým faktorem (polymorfismus metabolických genů) a dále se uplatňují různé **vnější faktory ovlivňující hladinu hormonů** (dieta, fyz. aktivita).

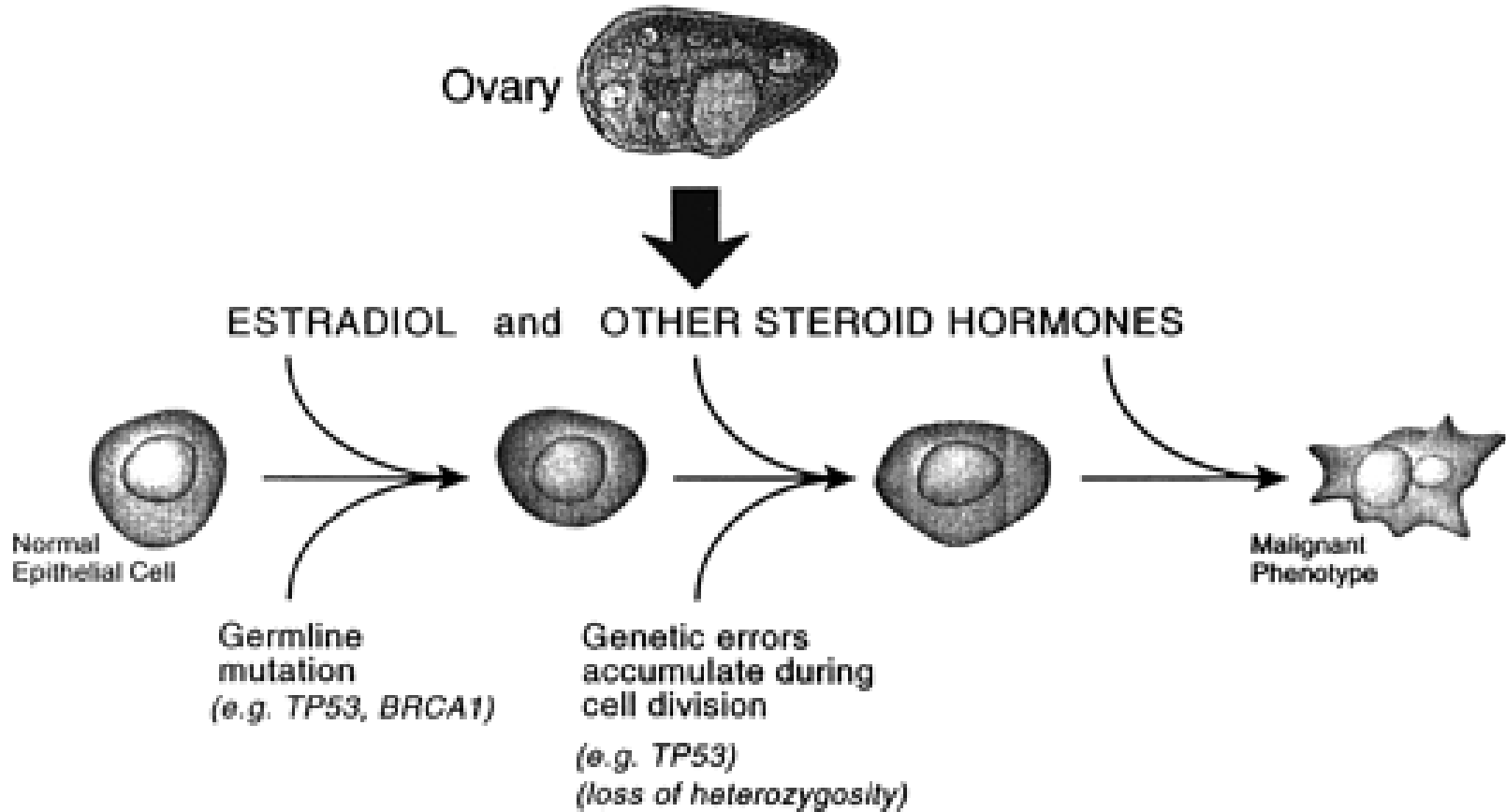
Důležité je charakterizovat geny odpovídající za interindividuální rozdíly v hladině hormonů a zahrnuté **v metabolismu a transportu hormonů**.

Multigenový model predispozice k nádorům prsu - obsahuje několik genů zahrnutých v biosyntéze, vazbě a transportu estrogenů.

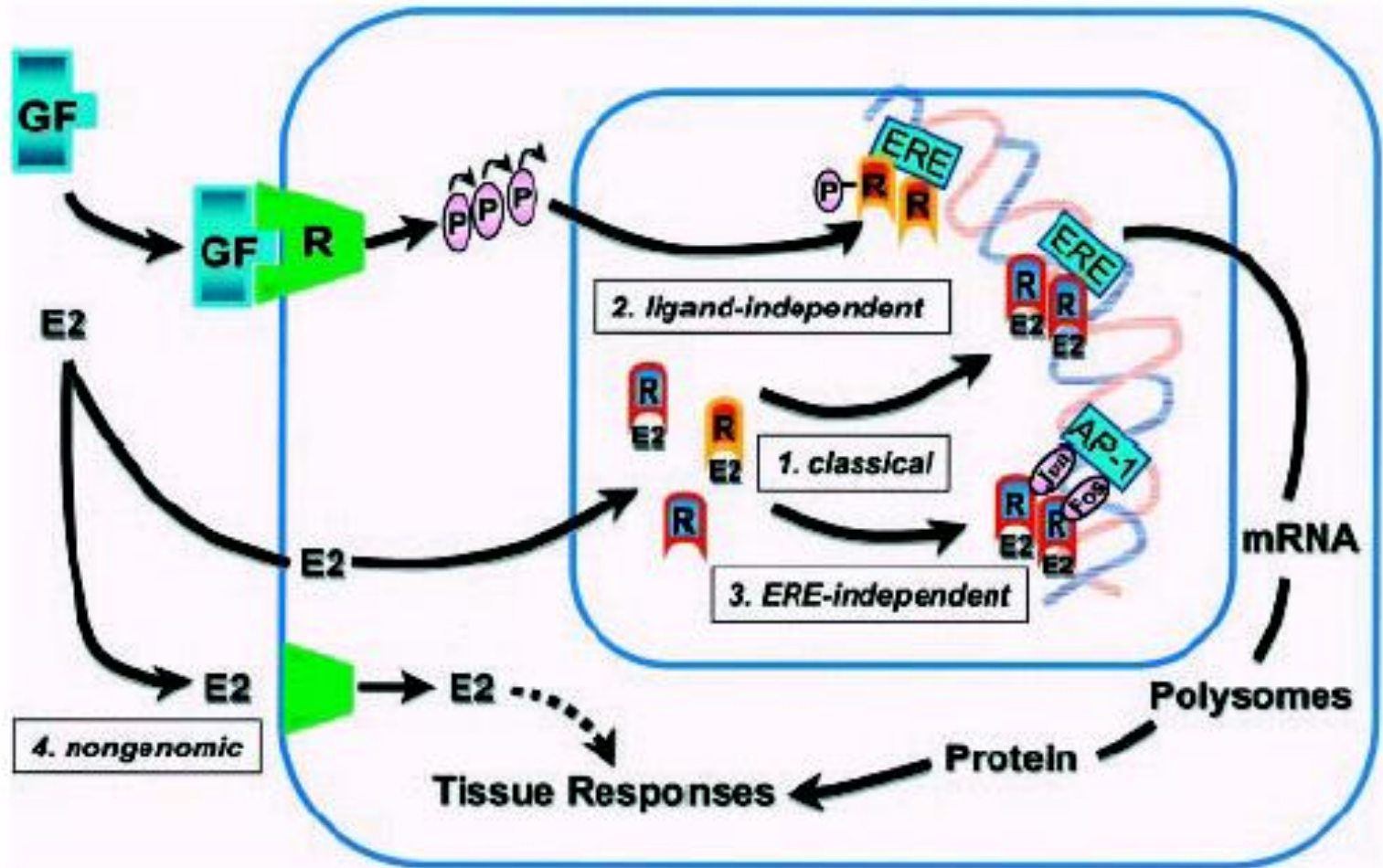
Geny endokrinní regulace, další geny - reparace DNA, nádorově supresorové geny a onkogeny.

BRCA1 a 2 - nádorově supresorové geny - úloha u nádorů prsu a vaječnicků.

Estradiol a v menší míře ostatní **steroidní** hormony podporují buněčnou proliferaci, která usnadňuje fixaci genetických chyb. Záradečné mutace v příslušných nádorově supresorových genech urychlují transformaci do maligního fenotypu.



Stimulace estrogenního receptoru



GF – růstový faktor, E2 – estradiol, R-E2 – estrogenní receptor,
 ERE – responsivní element DNA, AP-1 –transkripční faktor

Nádory endometria

Zvýšené riziko vzniku - expozice estrogeny nevyrovnávaná progestiny. Kombinovaná antikoncepce estrogenu a vysokých dávek progesteronu (od 21 do 28 dne cyklu) snižuje riziko.

Důležitým rizikovým faktorem je také obezita, která ovlivňuje produkci hormonů. Vysoké riziko existuje u samostatně žijících žen a snižuje se s každým těhotenstvím (vysoká hladina progesteronu).

Nádory prsu

Estrogeny mohou indukovat a podporovat rozvoj nádorů mléčné žlázy (důkazy u hlodavců). Riziko - kumulované působení estrogenů. Raný nástup menstruace a pozdní menopauza maximalizují počet ovulačních cyklů. Prodloužená laktace a fyzická aktivita mohou počet cyklů redukovat.

Konzumace alkoholu (více než 60g alkoholu denně) - lineární vzrůst nádorů - zvyšování hladiny estrogenu v plasmě a hladinu tzv. insulin-like růstového faktoru. Primárním zdrojem estrogenu u žen po menopauze je přeměna androstendionu na estron v tukové tkáni.

Nádory prostaty

Důležitá je biosyntéza, aktivace, inaktivace a transport androgenů.

Rizikový faktor je věk a etnicita (zvýšený výskyt – Afričané, Američané)

Exogenní hormony

Existují rozsáhlé **vnější zdroje steroidních hormonů**.

Hormonální náhradní terapie (HRT) a antikoncepce.

Antikoncepce zahrnující estrogen a vysoké dávky progesteronu snižuje riziko vaječnicků a dělohy.

HRT může zvyšovat riziko nádorů prsu, ale důkazy jsou mnohdy protichůdné. Riziko představuje zejména u žen s rodinou anamnézou nádorů prsu.

Řada přírodních látek působících podobně jako hormony (hormon-like) může vykazovat také např. estrogení aktivitu.

Poznatky o úloze hormonů v karcinogenezi však neumožňují jednoduše řešit tento fenomén, protože to není tak lehce modulovatelný faktor jako třeba kouření. Jednoduše nemůžeme odstranit nebo snížit endogenní hormony.

Nové strategie pro detekci a prevenci – biomarkery zvýšeného rizika např. specifický genotyp a nová chemoprevence.

Antihormonální terapie (např. tamoxifen, finasterid) zpomaluje proces progresu.

Výukovou pomůcku zpracovalo Servisní středisko pro e-learning na MU

<http://is.muni.cz/stech/>

Technické řešení této výukové pomůcky je spolufinancováno Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ